

## 明 細 書

ヘテロアリールオキシ含窒素飽和ヘテロ環誘導体

### 5 技 術 分 野

本発明は、医薬の分野において有用なヘテロアリールオキシ窒素含有飽和ヘテロ環誘導体に関する。この化合物は、ヒスタミン受容体H<sub>3</sub>拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患等の予防又は治療薬として有用である。

### 10 背 景 技 術

哺乳動物を始めとする生物において、生理学的に活性な内因性因子であるヒスタミンは、神経伝達物質として機能し、広範囲にわたる薬理活性を有することが明らかとなっている【例えば、ライフ・サイエンス (Life Science)、17巻、1975年、p503参照】。免疫組織化学的研究により後視床下部の結節乳頭核にヒスタミン作動性（産生）細胞体が存在し、また、ヒスタミン神経繊維が脳内の非常に広い範囲に投射していることが明らかとなっており、ヒスタミンの多様な薬理作用を裏付けている【例えば、ジャーナル・オブ・コンプリヘンシブ・ニューロロジー (Journal of Comprehensive Neurology) ]、273巻、283頁参照】。

20 後視床下部の結節乳頭核におけるヒスタミン作動性神経の存在は、脳機能においてヒスタミンが特に視床下部の機能（睡眠、覚醒リズム、内分泌、摂食・摂水行動、性行動など）に関連する生理機能の制御に重要な役割を果たしていることを示唆している【例えば、プログレス・イン・ニューロバイオロジー (Progress in Neurobiology)、63巻、637頁（2001年）参照】。

25 覚醒状態の維持に関連する脳の領域、例えば大脳皮質への投射が存在することは、覚醒状態または覚醒—睡眠のサイクルの調整する際の役割を示唆する。海馬または扁桃様複合体のような多くの辺縁構造に対する投射が存在することは、自律神経の調節、情緒、動機づけられた行動の制御及び学習・記憶過程での役割を

示唆する。

ヒスタミンは、産生細胞より放出されると細胞膜表面上または標的細胞内の受容体と称される特定の高分子と作用することによりその薬理作用を発揮し、種々の身体機能の調整を行っている。これまでに4種のヒスタミン受容体が見出されている。特に、ヒスタミンの中樞及び末梢の神経機能に関与する受容体として、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体の存在が種々の薬理学・生理学的研究により示されできたが[例えば、トレンズ・イン・ファーマコロジカルサイエンス(Trends in Pharmacological Science)、8巻、24ページ(1986年)参照]、近年になり、ヒト及び齧歯類ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体遺伝子が同定され、その存在が明らかとされた[例えば、モレキュラー・ファーマコロジー(Molecular Pharmacology)、55巻、1101ページ(1999年)参照]。

ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体は中樞または末梢神経細胞のシナプス前膜に存在して自己受容体として機能し、ヒスタミンの放出を制御するとともに、他の神経伝達物質の放出をも制御することが示されている。即ち、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体作動薬または拮抗薬或いは逆作動薬は、神経終末からのヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリン或いはドーパミンなどの遊離調整を行っていることが報告されている。例えば、(R)-(α)-メチルヒスタミンのような作動薬によりこれら神経伝達物質の放出は抑制され、またチオペラミド(Thiopramide)のような拮抗剤或いは逆作動性薬により促進される[例えば、トレンズ・イン・ファーマコロジカルサイエンス(Trends in Pharmacological Science)、19巻、177頁(1998年)参照]。最近の研究により、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体は受容体発現細胞・組織または発現細胞・組織由来の膜画分において、更には生体内において非常に高い恒常的活性(内因性作動性因子、例えばヒスタミンが不在の状態で観察される活性)を有することが示されている[例えば、ネイチャー(Nature)、408巻、860頁参照]。これらの恒常的活性は、逆作動性薬により抑制されることが報告されている。例えば、チオペラミド或いはシプロキシファンにより、恒常的な自己受容体活性が抑制され、その結果、神経終末よりの神経伝達物質の放出、例

えばヒスタミンの放出・遊離が促進される。

ラット動物実験において、ヒスタミン合成酵素（ヒスチジンデカルボキシラーゼ）の高度な選択的阻害剤がその覚醒を阻害することから、ヒスタミンが行動的覚醒を調整する上で機能していることが示されている。また、ネコにおいて、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体作動薬である（R）-（ $\alpha$ ）-メチルヒスタミンの投与は、深い徐波の睡眠を増加させる〔例えば、ブレイン・リサーチ（Brain Research）、523巻、325頁（1990年）参照〕。逆に、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドは、用量依存的に覚醒状態を増加させる。また、チオペラミドは徐波及びレム睡眠を減少させる〔例えば、ライフ・サイエンス（Life Science）、48巻、2397頁（1991年）参照〕。

また、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドまたはGT-2331は、ナルコレプシー犬の情動脱力発作及び睡眠を減少させる〔例えば、スリープ（Sleep）、24巻、要旨集A23頁（2001年）参照〕。これらの知見は、H<sub>3</sub>受容体が覚醒—睡眠の調整及び睡眠障害を伴う疾患に関与していることを示唆しており、選択的H<sub>3</sub>作動薬または拮抗剤、或いは逆作動薬が睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患（例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、統合失調症）の治療に有用である可能性があることを示唆する。

ラット動物実験において、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドまたはGT-2331の投与は、学習障害（LD）注意欠陥多動性障害（ADHD）様症状を改善させる〔例えば、ビヘイビアル・ブレイン・リサーチ（Behavioral Brain Research）、131巻、151頁（2002年）参照〕。これらの知見は、選択的H<sub>3</sub>作動薬または拮抗剤、或いは逆作動薬が、学習障害又は注意欠陥他動性障害の治療及び／又は予防に有用である可能性を示唆する。

ラット動物実験において、脳室内にヒスタミンを投与することにより摂食行動

が抑制されることから、ヒスタミンが摂食行動調整に関与していることが示唆されている [例えば、ブレイン・リサーチ (Brain Research)、793巻、279ページ (1998年) 参照]。

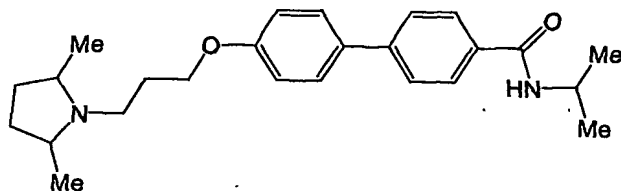
5 ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドは、用量依存的に摂食行動を抑制する。また、チオペラミドは脳内ヒスタミンの遊離を促進する [例えば、ライフ・サイエンス (Life Science)、69巻、469頁 (2001年) 参照]。これらの知見は、H<sub>3</sub>受容体は摂食行動調整に関与していること、及びH<sub>3</sub>拮抗剤或いは逆作動薬が、摂食障害・肥満・糖尿病・やせ・高脂血症等の代謝系疾患の予防または治療に有用である可能性を示唆する。

10 ラット動物実験において、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体作動薬である(R) - ( $\alpha$ ) - メチルヒスタミンの投与は、基礎拡張期血圧を用量依存的に低下させる。また、これらの作用はヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドにより拮抗される [例えば、ジャーナル・オブ・フィジオロジー・アンド・ファーマコロジー (Journal of Physiology and Pharmacology)、49巻、191頁 (1998年) 参照]。これらの知見は、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体が、血圧、心拍、心臓血管の拍出量の調整に関与していることを示唆しており、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体作動薬または拮抗剤或いは逆作動薬が、高血圧・各種心疾患等の循環器系疾患の予防または治療に有用である可能性を示唆する。

20 ラット動物実験において、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体作動薬である(R) - ( $\alpha$ ) - メチルヒスタミンの投与は、対物認識テスト及び受動退避テストにおける対物認識力・学習効果を低下させる。一方、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドは、スコポラミン誘発健忘症試験において、同薬剤による健忘を、用量依存的に軽減させる [例えば、ビヘイビアル・ブレイン・リサーチ (Behavioural Brain Research)、104巻、147頁 (1999年) 参照]。これらの知見は、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗剤或いは逆作動薬が、記憶・学習障害を伴う各種疾患、例えばアルツハイマー病・パーキンソン病或いは注意欠陥・多動性症等の予防または治療に有用である可能性を示唆する。

マウス動物実験において、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドは、電撃刺激により誘導される痙攣またはペンチレンテトラゾール(P  
T Z)により誘発されるてんかん様発作を用量依存的に抑制することが示されて  
いる [例えば、ユーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Euro  
5 pean Journal of Pharmacology)、234巻、1  
29頁 (1993年) 及び ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・  
ビヘイビア (Pharmacology, Biochemistry and B  
ehavior)、68巻、735頁 (2001年) 参照]。これらの知見はヒス  
タミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬或いは逆作動薬が、てんかんまたは中枢性痙攣の予防ま  
10 たは治療に有用である可能性を示唆している。

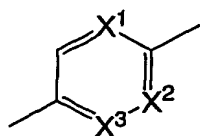
ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗作用或いは逆作動性を有する化合物としては、上記の  
チオペラミドまたはシクロキシファンの他に、例えば下記式 (A)



(A)

で表される化合物が記載されている [WO 02/40461号公報]。

15 上記式 (A) に記載されている化合物は、ピロリジニル基と酸素原子との間に、  
プロピレン基が存在しているのに対して、本発明に係る化合物 (I) においては、  
酸素原子とピロリジニル基とは、直接結合している点において異なる。さらに、  
式 (A) の化合物では、酸素原子に結合しているのは、フェニル基であるのに対  
して、本発明に係る化合物では、下記式 (I-1)

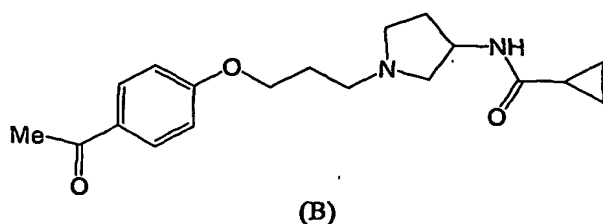


(I-1)

20

(式中、各記号は前記に同じ) で表される基であり、該環内の X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 又は X<sup>3</sup> のうちの少なくとも1つが、窒素原子である点においても異なる。

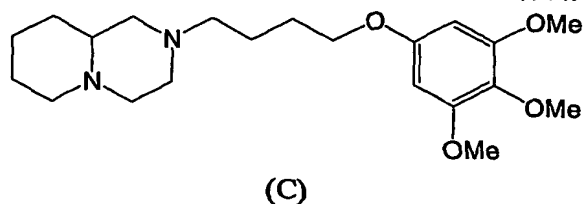
また、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物として、下記式 (B)



で表される化合物が記載されている [例えば、WO 02/06223 号公報]。

- 上記式 (B) で表される化合物は、本発明に係る化合物の構成要素の一部である 4-アセチルフェノキシ基及びピロリジニル基を有しているが、4-アセチルフェノキシ基とピロリジニルの間には、プロピレン基を介している点において、構造上異なる。また、上記式 (B) のピロリジニル基中の窒素原子の位置も、本発明に係る化合物とは異なる。

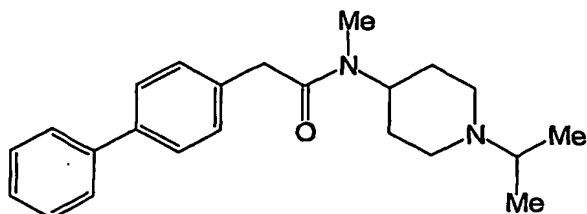
また、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物として、下記式 (C)



で表される化合物が記載されている [例えば、特開 2003-064081 号公報]。

上記式 (C) で表される化合物は、オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジニル基を有しているが、本発明に係る化合物については、式 (I) 中の Y 部分には、例えばピロリジニル基又はオクタヒドロキノリジニル基等の環内に窒素原子を 1 有する単環若しくは双環性の基を示す点で異なる。さらに、オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジニル基と酸素原子とは、プロピレン基を介して結合しているが、本発明に係る化合物については、アルキレン基を介さず、直接結合している点においても、構造上本質的に異なる。

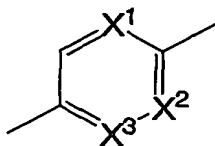
また、下記式 (D)



(D)

で表されるN-イソプロピルピペリジン-4-イル基を有する化合物がヒスタミンH<sub>3</sub>受容体に強くかつ選択的に結合する化合物として、記載されている [例えば、WO 03/024929号公報参照]。上記式 (D) で表される化合物は、

- 5 N-イソプロピルピペリジン-4-イル基を有する点において、本発明に係る化合物と共通するが、式 (I) で表される本発明に係る化合物は、ビフェニル基を有してはならず、また、式 (D) で表される化合物において、ビフェニル基とN-イソプロピルピペリジン-4-イル基とは、カルバモイルメチル基を介して結合しているのに対して、本発明に係る化合物においては、式 (I) の置換ピペリ
- 10 ジニル基は、酸素原子を介して、前記式 (I-1)

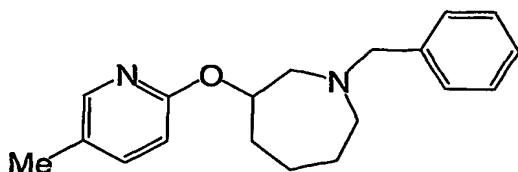


(I-1)

(式中、各記号は前記定義に同じ) で表される基と結合している点においても異なる。

また、N-ベンジルホモピペリジン-3-イルオキシ基を有する化合物として、

- 15 下記式 (E)

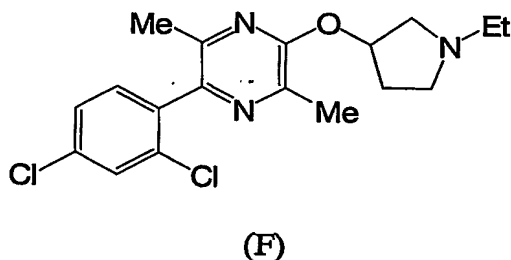


(E)

で表される化合物が記載されている [例えば、WO 01/19817号公報]。上記式 (E) で表される化合物は、ホモピペリジンのNの位置が、本発明に係る

化合物のNの位置とは異なる。さらに、上記式(E)で表される化合物は、ニコチン性アセチルコリンレセプターリガンドとしての性質を有するものであるのに対して、本発明に係る化合物は、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬又は逆作動薬としての性質を有するものである。また、WO 01/19817号公報には、上記式(E)で表される化合物が、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬又は逆作動薬として作用することについての記載はなく、これらを示唆する記載もない。

また、N-エチルピロリジン-3-イルオキシピラジニル基を有する化合物としては、下記式(F)



- 10 式(F)で表される化合物が記載されている[例えば、WO 01/60806号公報]。上記式(F)で表される化合物は、式(F)中のピラジン環の3及び6位にメチル基を有している点において、本発明に係る化合物と構造上異なる。また、この化合物の用途は、CRF受容体リガンドであり、上記WO 01/60806号公報には、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬又は逆作動薬としての記載はなく、また、  
15 これらを示唆する記載もない。

本発明は、ヒスタミンがヒスタミンH<sub>3</sub>受容体に結合することを拮抗する作用或いはヒスタミンH<sub>3</sub>受容体に有する恒常的活性を抑制する活性を有するヘテロアリールオキシ含窒素飽和ヘテロ環誘導体を提供するとともに、これを用いた肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患、  
25 例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、



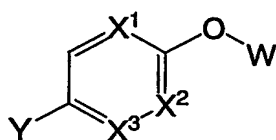
注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤を提供することを目的とする。

## 5 発明の開示

本発明者らは、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体へのヒスタミンの結合を阻害する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、本発明に係る化合物がヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬及び／又は逆作動薬としての作用を有することを特徴とするヘテロアリールオキシシクロアルキルアミン誘導体が文献未記載の新規物質であり、又、該化合物を含む特定化合物がヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗剤あるいは逆作動薬として有効であることを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

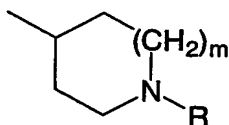
すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)



(I)

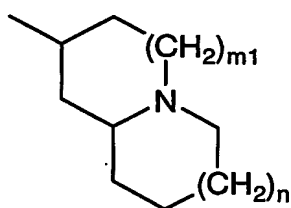
- 15 [式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 又はX<sup>3</sup> は、それぞれ独立してN又はCHを示し（ただし、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及びX<sup>3</sup> のすべてが同時にCHとなることはない）、Wは下記式 (I)



(II)

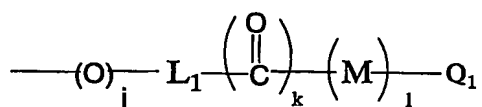
- (ここにおいて、mは0乃至3の整数を示し、Rは、シアノ基、ヒドロキシ基、  
20 低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモ

- イル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルボニル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基(ただし、メチル基は除く)、炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基、アラルキル基又は炭素数 3 乃至 8 のヘテロ
- 5 環基(該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を 1 又は 2 有する))で表される基を示すか、或いは、式 (III)



(III)

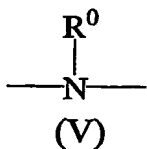
(ここにおいて、 $m_1$  は 0 乃至 3 の整数を示し、 $n$  は 0 乃至 2 の整数を示す) で表される基を示し、 $Y$  は、式 (IV)



10

(IV)

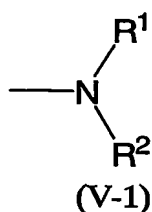
(ここにおいて、 $j$ 、 $k$  又は  $i$  は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示し、 $L_1$  は炭素数 1 乃至 4 の低級アルキレン基又は単結合を示し、 $M$  は酸素原子又は式 (V)



(V)

- (ここにおいて、 $R^0$  は、炭素数 1 乃至 4 の低級アルキル基を示す) で表される
- 15 基を示し、 $Q_1$  は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバ
- 20 モイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、

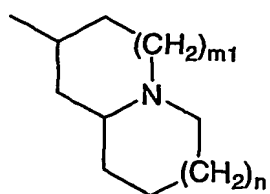
アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される基  
 5 で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子又は酸素原子を1乃至3有していてもよい）、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基で表される基を示すか、或いは式（V-1）



10

（ここにおいて、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、同一又は異なって、低級アルキル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示すか、又は R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環基（該基の構成原子として、窒素原子又は酸素原子を1又は2有する）、  
 15 5員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す）で表される基を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

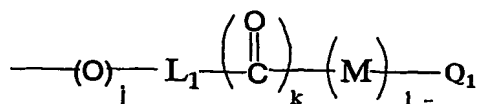
（2）前記式（I I）中のRが、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基及び  
 20 ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、炭素数3乃至9のシクロアルキル基又は炭素数3乃至8のヘテロ環（該ヘテロ環内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する）であるか、或いは式（I I I）



(III)

〔式中、各記号は前記に同じ〕で表わされる基である前記（１）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

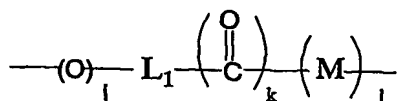
（３）前記式（ＩＶ）



5

(IV)

〔式中、各記号は前記に同じ〕中の式（ＩＶ－１）



(IV-1)

（式中、各記号は前記定義に同じ）で表される基が、 $C_{1-4}$  低級アルキレン基、カルボニル基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}_{1-4}$  低級アルキレン $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-4}$  低級アルキレン $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}_{1-4}$  低級アルキレン $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$  低級アルキレン又は単結合である前記（１）又は（２）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

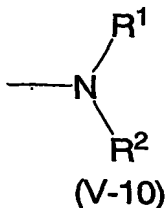
（４） $Q_1$  が、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基

10

15

20

- で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)及びアルキルスルフォニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)からなる群より選択される置換基を1乃至2有していてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、
- 5 炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基又はナフチル基であるか、或いは酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基、窒素原子又は酸素原子を環内に1乃至3有する炭素数3乃至8のヘテロ環基、又は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を各環内に1乃至3有していてもよい
- 10 い1乃至3環性の縮環ヘテロアリール基である前記(3)記載の化合物、
- (5) 前記式(V-1)で表される $Q_1$ が式(V-10)



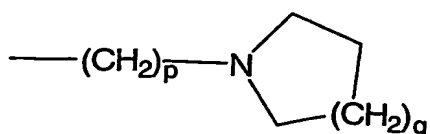
- [式中、 $R^{10}$ 及び $R^{20}$ が、互いに隣接する窒素原子と一緒に形成する3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環( $R^{10}$ 及び $R^{20}$ が、互いに
- 15 隣接する窒素原子のほかに、該ヘテロ環基の構成原子として、環内に窒素原子又は酸素原子を1又は2有していてもよい)、窒素原子を環内に1乃至4有する5員のヘテロアリール基、又は窒素原子又は酸素原子を各環内に1乃至3有する双環性の縮環ヘテロアリール基を示す。]である前記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、
- 20 (6) 式(I)中の-Yが、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル
- 25 基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミ

ノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される基で置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基又はピリミジニル基である前記（1）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

（7）式（I）中の-Yが、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される置換基を環内に1若しくは2有していてもよい、フェニル基若しくはピリジル基を少なくとも環内に1有する2又は3環性の縮合環である前記（1）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

（8）式（I）中の-Yが、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミ

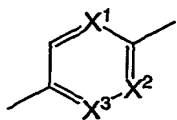
- ノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される置換基を環内に1乃至2有していてもよい、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基又はピラジニル基である前記（1）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、
- （9）式（I）中の-Yが、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される置換基を環内に1乃至2有していてもよい、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、モルホリニル基、ホモモルホリニル基である前記（1）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、
- （10）前記式（I）中の-Yが、式（IV-2）



(IV-2)

[式中、pは1乃至3の整数を示し、qは1乃至4の整数を示し]である前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(11) 前記式(I)中の式(I-1)



(I-1)

- 5 [式中、各記号は前記定義に同じ]で表される基のX<sup>1</sup>又はX<sup>2</sup>の少なくとも1方が窒素原子であるか、又はX<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>が共に窒素原子である前記(1)乃至(10)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

- (12) 前記式(I)で表される化合物が、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)-5-(4-カルバモイルフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(ジメチルカルバモイル)フェニル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(フェノキシ)フェニル}ピリミジ

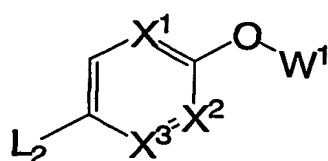


- ン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(3-キノ  
リニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)  
-5-{5-インドリル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-  
4-イルオキシ)-5-(1H-ピリジン-2-オン-1-イル)ピリミジン、  
5 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ピペリジン-  
2-オン-1-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-  
イルオキシ)-5-(8-キノリニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチル  
ピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-フェニル-4-ヒドロキシピペリジ  
ン-1-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオ  
キシ)-5-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリミジン、2-(1-シク  
10 ロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-クロロフェニル)ピリミ  
ジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-ト  
リフルオロメチルフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジ  
ン-4-イルオキシ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン、2-(1-シク  
15 ロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-メトキシフェニル)ピリ  
ミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ジベ  
ンゾフラン-4-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4  
-イルオキシ)-5-(2-シクロペンチルオキシピリジン-5-イル)ピリミ  
ジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1H-  
20 ピリジン-2-オン-5-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリ  
ジン-4-イルオキシ)-5-(1-シクロペンチル-1H-ピリジン-2-オ  
ン-3-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオ  
キシ)-5-{2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピリジン-5-イル}  
ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2  
25 -シアノ-5-テニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4  
-イルオキシ)-5-{4-(モルホリン-3-オン-4-イル)フェニル}ピ  
リミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4  
-(2-オキサゾリジノン-3-イル)フェニル}ピリミジン、2-(1-シク  
ロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-メチルピリジン-5-イ

- ル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-フルオロピリジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(1H-ピリジン-2-オン-1-イル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(メチルスルフォニル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-アセチルフェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(2-ヒドロキシ-2-プロピル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-エチルピリジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(4-シアノフェニル) ピラジン、5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 2-(4-シアノフェニル) ピリジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(4-シアノフェニル) ピリダジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(ピペリジン-1-イルカルボニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(ピペリジン-1-イルメチル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(4-フェニルピペラジン-1-イルメチル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-シアノピリミジン-5-イル) ピリミジン、
- 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ)

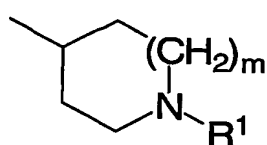
- フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-メチルイミダゾ[1, 2, a]ピリジン-6-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-カルバモイルピリジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3, a]ピリジン-7-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3, a]ピリジン-6-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリミジン、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-5-イル} ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フルオロエトキシ

- ー1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フルオロエチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル}ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(3-クロロ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリジン、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリジンである化合物又はその薬学的に許容される塩、
- (13) 前記式(1)乃至(12)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする
- 10 ヒスタミンレセプターH3アンタゴニスト又はインバースアゴニスト、
- (14) 前記式(1)乃至(12)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする
- ヒスタミンレセプターH3アンタゴニスト、
- (15) 前記式(1)乃至(12)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする
- ヒスタミンレセプターH3インバースアゴニスト、
- 15 (16) 前記式(1)乃至(7)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする、
- 肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、
- 例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎
- 臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、
- 真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、
- 20 概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠
- 不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾
- 患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、
- 注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠
- 障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻
- 25 薬依存症、アルコール依存症等の中樞及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤、
- (17) 一般式(IV)



(VI)

〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$  又は  $X^3$  は、それぞれ独立してN又はCHを示し（ただし、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  のすべてが同時にCHとなることはない）、 $W^1$  は下記式（I-I-1）



(II-1)

5

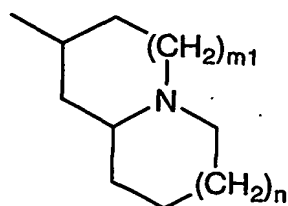
（ここにおいて、 $m$ は0乃至3の整数を示し、 $R^1$  は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルボニル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基（ただし、メチル基は除く）、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、アラルキル基又は炭素数3

10

15

乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する）で表される基、又はRの有する置換基に適宜保護基を導入した基を意味するか、或いは

式（III）

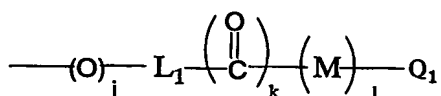


(III)

(ここにおいて、 $m^1$  は0乃至3の整数を示し、 $n$ は0乃至2の整数を示す) で表される基を示し、 $L_3$  は脱離基を示す] で表される化合物と一般式 (X I)



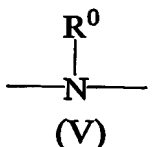
[式中、Met は一般的な有機金属原子を示し、 $Y^{1p}$  は、式 (I V)



5

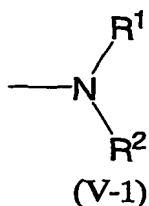
(IV)

(ここにおいて、 $j$ 、 $k$ 又は1は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 $L_1$  は炭素数1乃至4の低級アルキレン基又は単結合を示し、 $M$ は酸素原子又は式 (V)

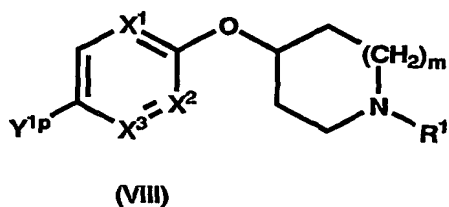


- (ここにおいて、 $R^0$  は、炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す) で表される
- 10 基を示し、 $Q_1$  は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基 (該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボ
- 15 ニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基 (該基中の窒素原子は、
- 20 低級アルキル基で置換されていてもよい) 及びアルキルスルフォニルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい) からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、炭素数3乃至8のヘテロ環基 (該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を
- 25 1又は2有する)、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基、又は $Q_1$ の有する置

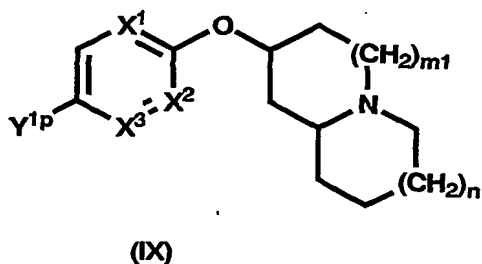
換基に必要な応じて、保護基を導入した $Q_1$ に相応する基を示すか、或いは式(V-1)



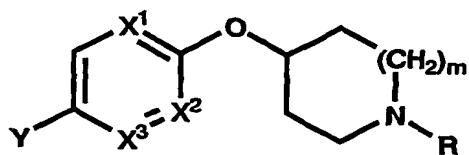
- (ここにおいて、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基又はモノ  
 5 若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示すか、或いは、 $R^1$  及び  $R^2$  は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する)、5員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す)で表される基を示すか、又は-Yの有する置換基に必要な応じて、保護基を導入した-Yに  
 10 相応する基を示す。]で表される化合物とを触媒存在下、反応させ、一般式(V I I I)



[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R^1$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する]で表される化合物、あるいは、一般式(I X)

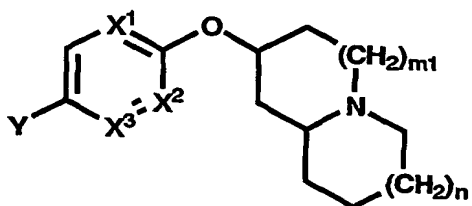


[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する]で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式(I-2)



(I-2)

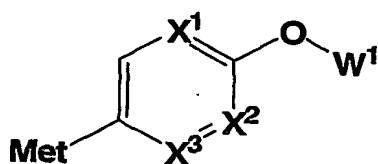
〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物、或いは、一般式 (I-3)



(I-3)

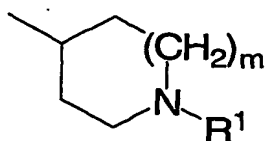
- 5 〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩の製造法、

(18) 一般式 (X)



(X)

- 10 〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 又は $X^3$ は、それぞれ独立して、 $N$ 又は $CH$ を示し(ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ のすべてが同時に $CH$ となることはない)、 $W^1$ は、下記式 (II-1)



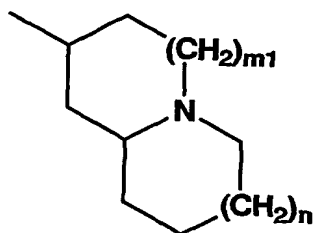
(II-1)

- (ここにおいて、 $m$ は0乃至3の整数を示し、 $R^1$ は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカ
- 15



ルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルボニル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基（ただし、メチル基は除く）、炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基、アラルキル基又は炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を 1 又は 2 有する）で表される基、又は R の有する置換基に適宜保護基を導入した基を意味するか、或いは

式 (III)



10

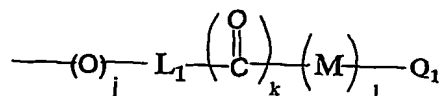
(III)

（ここにおいて、 $m_1$  は 0 乃至 3 の整数を示し、 $n$  は 0 乃至 2 の整数を示す）で表される基を示し、Me t は一般的な有機金属原子を示す] で表される化合物と一般式 (XI)



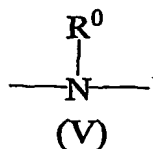
15

[式中、 $L_2$  は、脱離基を示し、 $Y^{1p}$  は式 (IV)



(IV)

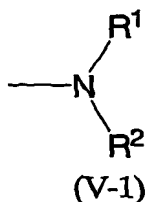
（ここにおいて、 $j$ 、 $k$  又は  $l$  は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示し、 $L_1$  は炭素数 1 乃至 4 の低級アルキレン基又は単結合を示し、 $M$  は酸素原子又は式 (V)



20

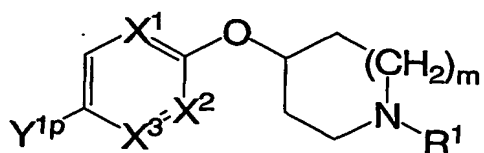
（ここにおいて、 $R^0$  は、炭素数 1 乃至 4 の低級アルキル基を示す）で表される

- 基を示し、 $Q_1$  は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する）、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基、又は $Q_1$ の有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した $Q_1$ に相応する基を示すか、或いは式（V-1）



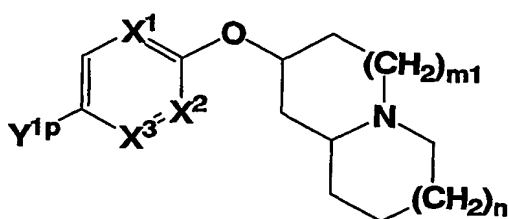
- （ここにおいて、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示すか、或いは、 $R^1$  及び  $R^2$  は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する）、5員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す）で表される基を示すか、又は-Yの有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した-Yに相応する基を示す。〕で表される化合物とを触媒存在下、反応させ、一般式（X

I I)



(XII)

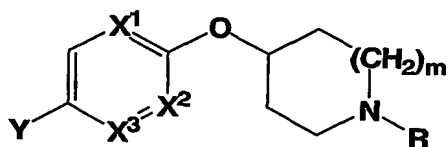
[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R^1$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する] で表される化合物、或いは、一般式 (X I I I)



(XIII)

5

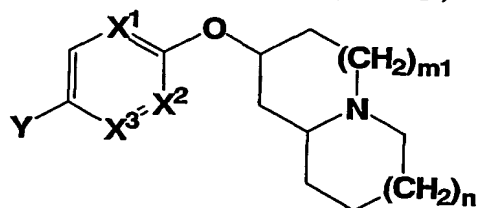
[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する] で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式 (I - 2)



(I-2)

[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R$  及び  $Y$  は前記の意味を有する] で表される化合物、或いは、一般式 (I - 3)

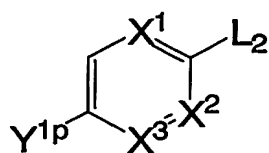
10



(I-3)

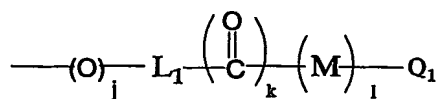
[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$  及び  $Y$  は前記の意味を有する] で表される化合物又はその塩の製造法、

(19) 一般式 (X I V)



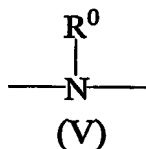
(XIV)

[X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> 又は X<sup>3</sup> は、それぞれ独立して N 又は CH を示し (ただし、X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> のすべてが同時に CH となることはない)、Y<sup>1p</sup> は、式 (I V)



(IV)

- 5 ( (ここにおいて、j、k 又は l は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示し、L<sub>1</sub> は炭素数 1 乃至 4 の低級アルキレン基又は単結合を示し、M は酸素原子又は式 (V)

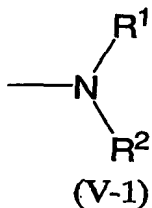


(V)

- (ここにおいて、R<sup>0</sup> は、炭素数 1 乃至 4 の低級アルキル基を示す) で表される  
 10 基を示し、Q<sub>1</sub> は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基 (該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボ  
 15 ニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基 (該基中の窒素原子は、  
 20 低級アルキル基で置換されていてもよい) 及びアルキルスルフォニルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい) からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素

数 3 乃至 9 のシクロアルキル基、フェニル基、5 乃至 6 員のヘテロアリール基、炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を 1 又は 2 有する）、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基、又は Q<sub>1</sub> の有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した Q<sub>1</sub> に相応する基を示すか、或いは式 (V)

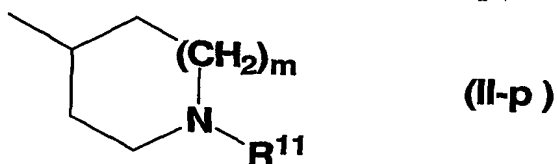
5 - 1)



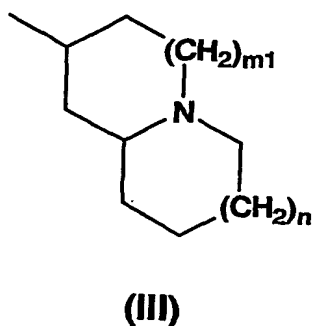
(ここにおいて、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基又は炭素数 1 乃至 6 の低級アルキルカルバモイル基を示すか、又は  $R^1$  及び  $R^2$  は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3 乃至 9 員のラクタム環、炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環基 (該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を 1 又は 2 有する)、5 員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す) で表される基を示すか、又は  $-Y$  の有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した  $-Y$  に相応する基を示し、 $L_2$  は脱離基を示す。) で表される化合物と、一般式 (XV)



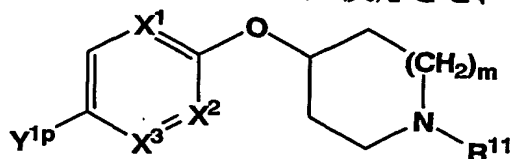
15 [式中、 $W_1$  は下記式 ( $I_1 - p$ )



(ここにおいて、 $R^{11}$  は、 $R^1$  又はアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す) で表される基を示すか、或いは、式 (III)

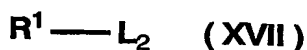


（ここにおいて、各記号は前記と同意義を示す）で表される基を示す] で表される化合物又はその塩と反応させ、一般式 (XVI)

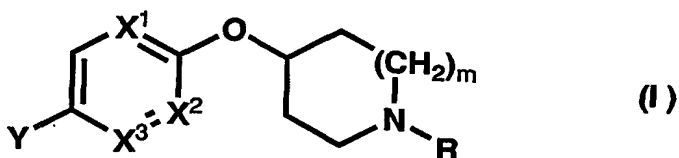


(XVI)

- 5 [式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、Y<sup>1p</sup>、m及びR<sup>11</sup>は前記の意味を有する] で表される化合物とし、当該化合物とR<sup>11</sup>がアミノ基の保護基を有する場合には、当該アミノ保護基を除去した後、R<sup>1</sup>に相応する前駆体アルデヒド、ケトン若しくは一般式 (XVII)



- 10 [式中、各記号は、前記と同意義を示す] で表される化合物とを反応させ、必要に応じて保護基を除去することにより、本発明に係る化合物 (I)



(I)

[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物の製造法、に関する。

以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物についてさらに詳細に説明する。

- 15 「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

- 「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、
- 20

3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「アルキレン基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基等が挙げられる。

「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

「アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「アルキルスルフォニル基」とは、前記アルキル基とスルフォニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基、プロピルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ブチルスルフォニル基、等が挙げられる。

「アルキルスルフォニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1つが、前記アルキルスルフォニル基で置換された基を意味し、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、N-メチル-メチルスルホニルアミノ基、N-メチル-エチルスルホニルアミノ基、N-メチル-プロピルスルホニルアミノ基、N-メチル-イソプロピルスルホニルアミノ基、N-メチル-ブチルスルホニルアミノ基、N-メチル-sec-ブチルスルホニルアミノ基、N-メチル-tert-ブチルスルホニルアミノ基、N-エチル-メチルスルホニルアミノ基、N-エチル-エチルスルホニルアミノ基、N-エチル-プロピルスルホニルアミノ基、N-エチル-イソプロピルスルホニルアミノ基、N-エチル-ブチルスルホニルアミノ基、N-エチル-sec-ブチルスルホニルアミノ基、

N-エチル-*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「シクロ低級アルキルスルフォニル基」とは、前記「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」とスルフォニル基とが結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルスルフォニル基、シクロブチルスルフォニル基、シクロペンチルスルフォニル基、シクロヘキシルスルフォニル基、シクロヘプチルスルフォニル基、シクロオクチルスルフォニル基、シクロノニルスルフォニル基が挙げられる。

「アラルキル基」とは、前記アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該基内、1乃至3有する5乃至7員の単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、トリアゾロピリジン基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1つが、前記アルコキシカルボニル基で置換された基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、*sec*-ブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基、(N-メチル)メトキシカルボニルアミノ基、(N-メチル)エ



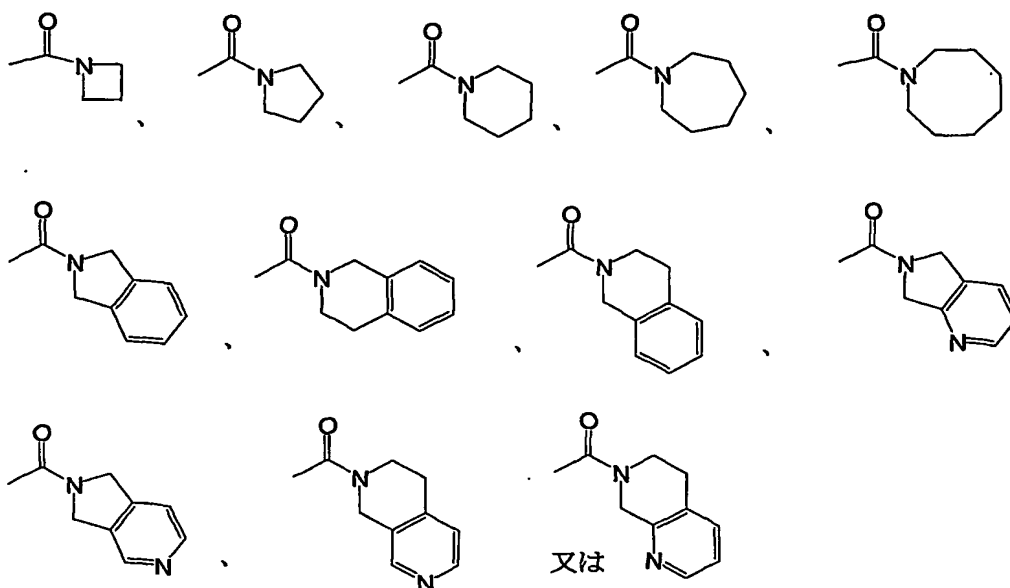
トキシカルボニルアミノ基、(N-メチル)プロポキシカルボニルアミノ基、(N-メチル)イソプロポキシカルボニルアミノ基、(N-メチル)ブトキシカルボニルアミノ基、(N-メチル)sec-ブトキシカルボニルアミノ基、(N-メチル)tert-ブトキシカルボニルアミノ基、(N-エチル)メトキシカルボニルアミノ基、(N-エチル)エトキシカルボニルアミノ基、(N-エチル)プロポキシカルボニルアミノ基、(N-エチル)イソプロポキシカルボニルアミノ基、(N-エチル)ブトキシカルボニルアミノ基、(N-エチル)sec-ブトキシカルボニルアミノ基、(N-エチル)tert-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- 5 「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の1つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

- 15 「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

- 20 「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

- 25 また、「ジ低級アルキルカルバモイル基」には、カルバモイル基を構成する窒素原子と該窒素原子に結合した同一又は異なる低級アルキル基が一緒になって、5乃至8員の単環を構成する場合、或いは該単環とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環を構成する場合も含まれ、具体的には、例えば、下記式



で表される基等を意味する。

「アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基又は*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基を構成する水素原子の1つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えばアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイルアミノ基」とは、前記アルカノイル基とアミノ基とが結合した基を意味し、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、*N*-メチルーアセチルアミノ基、*N*-メチループロパノイルアミノ基、*N*-メチルーブタノイルアミノ基、*N*-メチルーペンタノ

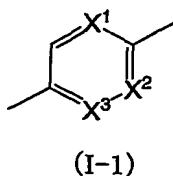
イルアミノ基、N-エチル-アセチルアミノ基、N-エチル-プロパノイルアミノ基、N-エチル-ブタノイルアミノ基、N-エチル-ペンタノイルアミノ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルボニルオキシ基を意味し、例えば、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、プロピルアミノカルボニルオキシ基、イソプロピルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基」とは、前記低級アルキル基でジ置換されたカルボニルオキシ基を意味し、例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基、ジイソプロピルアミノカルボニルオキシ基、エチルメチルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

次に、本発明に係る前記式 (I) で表される化合物について更に具体的に開示するために、式 (I) において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

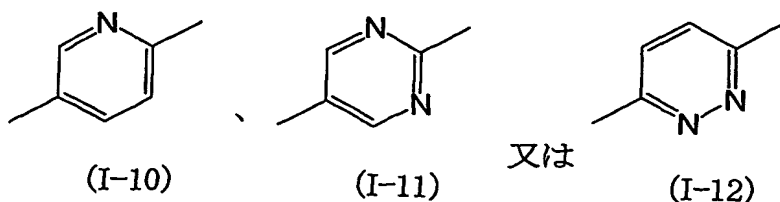
15 式 (I-1)



〔式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 又は X<sup>3</sup> は、それぞれ独立して窒素原子又は CH を示し（ただし、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> のすべてが同時に CH となることはない）〕で表される化合物を示す。

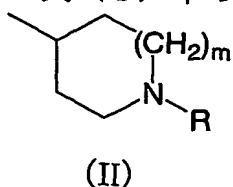
20 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> のうち、X<sup>1</sup> 又は X<sup>2</sup> の少なくとも 1 つが窒素原子であるか、或いは、X<sup>2</sup> 及び X<sup>3</sup> が共に窒素原子である場合が好ましい。

従って、好ましい式 (I-1) としては、より具体的には

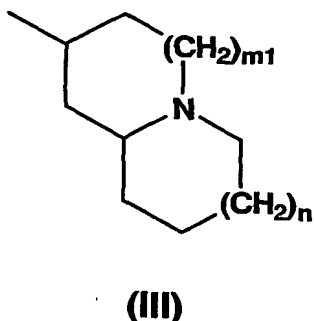


である基が挙げられる。

式 (I) 中の W は、式 (II)



[式中、各記号は前記定義に同じ] で表される基を意味するか、又は式 (III)



5 [式中、各記号は前記定義に同じ] で表される基を意味する。

式 (II) 中の m は、0 乃至 3 の整数を示す。

式 (II) の R は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、

- 10 ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルボニル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基（ただし、メチル基は除く）、炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基、アラルキル基又は炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環基（該環内に、窒素原子若しくは酸素原子を 1 又は 2 有する）を示す。
- 15

式 (II) 中の R が示す「直鎖又は分岐の低級アルキル基」とは、前記定義の低級アルキル基と同意義であり（ただし、メチル基は除く）、例えばエチル基、プロピル基、ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基等が挙げられる。これらのうちプロピ

20

ル基、ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルプロピル基、ヘキシル基又はイソヘキシル基が好ましく、これらのうち、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基又は1-メチルプロピル基がより好ましい。

Rが「直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合には、該低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、前記記載の置換基のうち、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、及びトリフルオロメチル基が好ましく、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）又はトリフルオロメチル基がより好ましい。

Rが示す「シアノ基で置換された低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、2-シアノ-1, 1-ジメチルエチル基、5-シアノペンチル基、4-シアノペンチル基、3-シアノペンチル基、2-シアノペンチル基、2-シアノペンチル基、1-シアノペンチル基、3-シアノ-1-メチルプロピル基、2-シアノ-1-メチルエチル基、1-シアノメチルプロピル基等が挙げられる。

Rが示す「ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、5-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、3-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、1-ヒドロキシメチルプロピル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

Rが示す「アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）で置換された低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、2

ー (2-クロロエトキシ) エチル基、2- (クロロメトキシ) エチル基、1-メ  
トキシエチル基、2-メトキシエチル基、2-メトキシ-1-メチルエチル基、  
2-クロロメトキシ-1-メチルエチル基、3-メトキシ-1-メチルプロピル  
基、1- (メトキシメチル) プロピル基、3- (クロロメトキシ) -1-メチル  
5 プロピル基、1- (クロロメトキシメチル) プロピル基、1, 1-ジメチル-2  
-メトキシエチル基、2- (クロロメトキシ) -1, 1-ジメチルエチル基、5  
-メトキシペンチル基、4-メトキシペンチル基、3-メトキシペンチル基、2  
-メトキシペンチル基、1-メトキシペンチル基等が挙げられる。

Rが示す「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」としては、より具体的  
10 には、例えば、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2-フルオロ-  
1-メチル-エチル基、3-フルオロ-1-メチル-プロピル基、2, 2-ジフ  
ルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1-フルオロメチル-プ  
ロピル基、3, 3-ジフルオロプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル  
基、2-フルオロ-1, 1-ジメチルエチル基、1-クロロエチル基、2-クロ  
15 ロエチル基、2-クロロ-1-メチルエチル基、3-クロロ-1-メチルプロピ  
ル基、1-クロロメチルプロピル基、2-クロロ-1, 1-ジメチルエチル基等  
が挙げられる。

Rが示す「モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基で置換された低級アル  
キル基」としては、2- (エチルアミノカルボニルオキシ) エチル基、2- (ブ  
20 ロピルアミノカルボニルオキシ) エチル基、2- (イソプロピルアミノカルボ  
ニルオキシ) エチル基等が挙げられる。

Rが示す「ジアルキルアミノカルボニルオキシ基で置換された低級アルキル基」  
としては、より具体的には、例えば、1- (ジメチルアミノカルボニルオキシ)  
エチル基、2- (ジメチルアミノカルボニルオキシ) エチル基、1- (ジエチル  
25 アミノカルボニルオキシ) エチル基、2- (ジエチルアミノカルボニルオキシ)  
エチル基、1- (ジイソプロピルアミノカルボニルオキシ) エチル基、2- (ジ  
メチルアミノカルボニルオキシ) -1-メチル-エチル基、2- (ジエチルカル  
ボニルオキシ) -1-メチルエチル基、2- (ジイソプロピルアミノカルボニル  
オキシ) -1-メチルエチル基等が挙げられる。

Rが示す「ジアルキルカルバモイル基で置換された低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-(メチルカルバモイル)エチル基、1-(メチルカルバモイル)エチル基等が挙げられる。

5 Rが示す「カルバモイル基で置換された低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-カルバモイルエチル基、3-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイル-1-メチルエチル基等が挙げられる。

10 Rが示す「トリフルオロメチル基で置換された低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、3, 3, 3-トリフルオロ-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

Rが示す「低級アルキルスルフォニル基で置換された低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-メタンスルフォニルエチル基、1-メタンスルフォニルエチル基、2-エタンスルフォニルエチル基、2-メタンスルフォニル-1-メチルエチル基等が挙げられる。

15 Rが示す「シクロ低級アルキルスルフォニル基で置換された低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-シクロプロパンスルフォニルエチル基、1-シクロプロパンスルフォニルエチル基、3-シクロブタンスルフォニルプロピル基、2-シクロブタンスルフォニルプロピル基等が挙げられる。

Rが「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」である場合について、説明する。

20 式(I I)中のRが示す「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」とは、前記定義と同意義であり、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、これらのうち、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基が好ましく、シクロプロピル基、シクロブチル基又はシクロペンチル基がより好ましい。

25 Rが「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」である場合には、該炭素数3乃至9のシクロアルキル基が有していてもよい置換基としては、前記記載の置換基のうち、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキル基（該低級アルコキシ基は、

- ハロゲン原子で置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基又はトリフルオロメチル基が好ましく、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基がより好ましい。
- 5

該炭素数3乃至9のシクロアルキル基は、これらの置換基を結合可能な位置に、同一又は異なって、1又は2有していてもよい。

- Rが示す「低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基」としては、より具体的には、例えば、1-メチルシクロプロピル基、1-エチルシクロプロピル基、1-メチルシクロブチル基、1-エチルシクロブチル基、1-メチルシクロペンチル基、1-エチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-エチルシクロヘキシル基、1-メチルシクロヘプチル基、1-エチルシクロヘプチル基、1-メチルシクロオクチル基、1-エチルシクロオクチル基等が挙げられる。
- 10

- Rが示す「シアノ基で置換されたシクロアルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-シアノシクロプロピル基、3-シアノシクロブチル基、2-シアノシクロブチル基、2-シアノシクロペンチル基、3-シアノシクロペンチル基、2-シアノシクロヘキシル基、3-シアノシクロヘキシル基、4-シアノシクロヘキシル基、2-シアノシクロヘプチル基、3-シアノシクロヘプチル基、4-シアノシクロヘプチル基、2-シアノシクロオクチル基、3-シアノシクロオクチル基、4-シアノシクロオクチル基、5-シアノシクロオクチル基等が挙げられる。
- 15
- 20

- Rが示す「ヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-ヒドロキシシクロプロピル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、2-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロヘプチル基、3-ヒドロキシシクロヘプチル基、4-ヒドロキシシクロヘプチル基、2-ヒドロキシシクロオクチル基、3-ヒドロキシシクロオクチル基、4-ヒドロキシシクロオクチル基、5-ヒドロキシシクロオクチル等が挙げられる。
- 25



Rが示す「アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていて  
もよい）で置換されたシクロアルキル基」としては、より具体的には、例えば、  
2-クロロメトキシシクロプロピル基、2-メトキシシクロプロピル基、2-エ  
トキシシクロプロピル基、2-（クロロメトキシ）シクロブチル基、3-メトキ  
5 シシクロブチル基、2-（クロロメトキシ）シクロペンチル基、2-メトキシシ  
クロペンチル基、3-メトキシシクロペンチル基、2-（クロロメトキシ）シク  
ロヘキシル基、2-メトキシシクロヘキシル基、3-メトキシシクロヘキシル基、  
4-メトキシシクロヘキシル基、2-（クロロメトキシ）シクロヘプチル基、2  
-メトキシシクロヘプチル基、3-メトキシシクロヘプチル基、4-メトキシシ  
10 クロヘプチル基、2-（クロロメトキシ）シクロオクチル基、2-メトキシシク  
ロオクチル基、3-メトキシシクロオクチル基、4-メトキシシクロオクチル基、  
5-メトキシシクロオクチル基等が挙げられる。

Rが示す「ハロゲン原子で置換されたシクロアルキル基」としては、より具体  
的には、例えば、2-フルオロシクロプロピル基、3-フルオロシクロブチル基、  
15 2-フルオロシクロブチル基、2-フルオロシクロペンチル基、3-フルオロシ  
クロペンチル基、2-フルオロシクロヘキシル基、3-フルオロシクロヘキシル  
基、4-フルオロシクロヘキシル基、2-フルオロシクロヘプチル基、3-フル  
オロシクロヘプチル基、4-フルオロシクロヘプチル基、2-フルオロシクロオ  
クチル基、3-フルオロシクロオクチル基、4-フルオロシクロオクチル基、5  
20 -フルオロシクロオクチル基、2-クロロシクロプロピル基、3-クロロシクロブ  
チル基、2-クロロシクロブチル基、2-クロロシクロペンチル基、3-クロロ  
シクロペンチル基、2-クロロシクロヘキシル基、3-クロロシクロヘキシル基、  
4-クロロシクロヘキシル基、2-クロロシクロヘプチル基、3-クロロシクロ  
ヘプチル基、4-クロロシクロヘプチル基、2-クロロシクロオクチル基、3-  
25 クロロシクロオクチル基、4-クロロシクロオクチル基、5-クロロシクロオク  
チル基等が挙げられる。

Rが示す「モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基で置換されたシクロア  
ルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-（メチルカルバモイルオキ  
シ）シクロプロピル基、3-（メチルカルバモイルオキシ）シクロブチル基、2



ルバモイル) シクロヘキシル基、2- (ジメチルカルバモイル) シクロヘプチル基、3- (ジメチルカルバモイル) シクロヘプチル基、4- (ジメチルカルバモイル) シクロヘプチル基、2- (ジメチルカルバモイル) シクロオクチル基、3- (ジメチルカルバモイル) シクロオクチル基、4- (ジメチルカルバモイル) シクロオクチル基、5- (ジメチルカルバモイル) シクロオクチル基等が挙げられる。

Rが示す「アルキルカルバモイル基で置換されたシクロアルキル基」としては、より具体的には、2- (メチルカルバモイル) シクロプロピル基、3- (メチルカルバモイル) シクロブチル基、2- (メチルカルバモイル) シクロブチル基、  
10 2- (メチルカルバモイル) シクロペンチル基、3- (メチルカルバモイル) シクロペンチル基、2- (メチルカルバモイル) シクロヘキシル基、3- (メチルカルバモイル) シクロヘキシル基、4- (メチルカルバモイル) シクロヘキシル基、2- (メチルカルバモイル) シクロヘプチル基、3- (メチルカルバモイル) シクロヘプチル基、4- (メチルカルバモイル) シクロヘプチル基、2- (メチルカルバモイル) シクロオクチル基、3- (メチルカルバモイル) シクロオクチル基、4- (メチルカルバモイル) シクロオクチル基、5- (メチルカルバモイル) シクロオクチル基等が挙げられる。

Rが示す「カルバモイル基で置換されたシクロアルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-カルバモイルシクロプロピル基、3-カルバモイルシクロブチル基、2-カルバモイルシクロブチル基、2-カルバモイルシクロペンチル基、3-カルバモイルシクロペンチル基、2-カルバモイルシクロヘキシル基、3-カルバモイルシクロヘキシル基、4-カルバモイルシクロヘキシル基、2-カルバモイルシクロヘプチル基、3-カルバモイルシクロヘプチル基、4-カルバモイルシクロヘプチル基、2-カルバモイルシクロオクチル基、3-カルバモイルシクロオクチル基、4-カルバモイルシクロオクチル基、5-カルバモイルシクロオクチル基等が挙げられる。

Rが示す「トリフルオロメチル基で置換されたシクロアルキル基」としては、より具体的には、例えば、2- (トリフルオロメチル) シクロプロピル基、2- (トリフルオロメチル) シクロブチル基、3- (トリフルオロメチル) シクロブ

チル基、2-（トリフルオロメチル）シクロペンチル基、3-（トリフルオロメチル）シクロペンチル基、2-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル基、3-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル基、4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル基、2-（トリフルオロメチル）シクロヘプチル基、3-（トリフルオロメチル）シクロヘプチル基、4-（トリフルオロメチル）シクロヘプチル基、2-（トリフルオロメチル）シクロオクチル基、3-（トリフルオロメチル）シクロオクチル基、4-（トリフルオロメチル）シクロオクチル基、5-（トリフルオロメチル）シクロオクチル基等が挙げられる。

Rが示す「低級アルキルスルフォニル置換されたシクロアルキル基」としては、  
より具体的には、例えば、2-メタンスルフォニルシクロプロピル基、2-メタ  
ンスルフォニルシクロブチル基、3-メタンスルフォニルシクロブチル基、2-  
メタンスルフォニルシクロペンチル基、3-メタンスルフォニルシクロペンチル  
基、2-メタンスルフォニルシクロヘキシル基、3-メタンスルフォニルシクロ  
ヘキシル基、4-メタンスルフォニルシクロヘキシル基、2-メタンスルフォニ  
ルシクロヘプチル基、3-メタンスルフォニルシクロヘプチル基、4-メタンス  
ルフォニルシクロヘプチル基、2-メタンスルフォニルシクロオクチル基、3-  
メタンスルフォニルシクロオクチル基、4-メタンスルフォニルシクロオクチル  
基、5-メタンスルフォニルシクロオクチル基等が挙げられる。

Rが示す「シクロ低級アルキルスルフォニル置換されたシクロアルキル基」と  
しては、より具体的には、例えば、2-シクロプロパンスルフォニルシクロプロ  
ピル基、2-シクロプロパンスルフォニルシクロブチル基、3-シクロプロパン  
スルフォニルシクロブチル基、2-シクロプロパンスルフォニルシクロペンチル  
基、3-シクロプロパンスルフォニルシクロペンチル基、2-シクロプロパンス  
ルフォニルシクロヘキシル基、3-シクロプロパンスルフォニルシクロヘキシル  
基、4-シクロプロパンスルフォニルシクロヘキシル基、2-シクロプロパンス  
ルフォニルシクロヘプチル基、3-シクロプロパンスルフォニルシクロヘプチル  
基、4-シクロプロパンスルフォニルシクロヘプチル基、2-シクロプロパンス  
ルフォニルシクロオクチル基、3-シクロプロパンスルフォニルシクロオクチル  
基、4-シクロプロパンスルフォニルシクロオクチル基、5-シクロプロパンス

ルフォニルシクロオクチル基等が挙げられる。

Rが「アラルキル基」である場合について説明する。

式 (I I) 中の R が示す「アラルキル基」とは、フェニル基、ナフチル基、ピ  
フェニル基等の炭素数 6 乃至 14 の炭化水素環アリール基を有する前記低級アル  
5 キル基を意味し、例えば、ベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルエ  
チル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフタレン-1-  
エチル基、1-ナフタレン-2-イルエチル基が挙げられ、これらのうち、ベン  
ジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基  
又は2-ナフチルメチル基が好ましく、ベンジル基、2-フェニルエチル基、1  
10 -フェニルエチル基又は1-ナフチルメチル基がより好ましい。

Rが「アラルキル基」である場合には、該アラルキル基が有していてもよい置  
換基としては、前記記載の置換基のうち、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルコ  
キシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロ  
ゲン原子、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモ  
15 イル基又はトリフルオロメチル基が好ましく、シアノ基、ヒドロキシ基、低級ア  
ルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、  
ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基がより好ましい。

該アラルキル基は、これらの置換基を結合可能な位置に、同一又は異なって、  
1又は2有していてもよい。

20 Rが示す「シアノ基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、  
例えば、4-シアノベンジル基、1-(4-シアノフェニル)エチル基、2-(4-  
シアノフェニル)エチル基等が挙げられる。

Rが示す「ヒドロキシ基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的  
には、例えば、4-ヒドロキシベンジル基、1-(4-ヒドロキシフェニル)エチ  
25 ル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル等が挙げられる。

Rが示す「アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されてい  
てもよい）で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、2-  
メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-  
クロロメトキシベンジル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、2-(3

ーメトキシフェニル) エチル基、2- (2-メトキシフェニル) エチル基、1- (4-メトキシフェニル) エチル基、1- (3-メトキシフェニル) エチル基、1- (2-メトキシフェニル) エチル基等が挙げられる。

5 Rが示す「ハロゲン原子で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、4-クロロベンジル基、1- (4-クロロフェニル) エチル基、2- (4-クロロフェニル) エチル基等が挙げられる。

10 Rが示す「アルキルアミノカルボニルオキシ基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、4- (メチルカルバモイルオキシ) ベンジル基、4- (エチルカルバモイルオキシ) ベンジル基、4- (シクロプロピルカルバモイルオキシ) ベンジル基等が挙げられる。

Rが示す「ジアルキルアミノカルボニルオキシ基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、4- (ジメチルアミノカルボニルオキシ) ベンジル基、4- (エチルメチルカルバモイルオキシ) ベンジル基、4- (ジエチルカルバモイルオキシ) ベンジル基等が挙げられる。

15 Rが示す「ジアルキルカルバモイル基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、4-ジメチルカルバモイルベンジル基、4- (エチルメチルカルバモイル) ベンジル基、2- (3-ジメチルカルバモイルフェニル) エチル基等が挙げられる。

20 Rが示す「アルキルカルバモイル基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、4- (メチルカルバモイル) ベンジル基、3- (メチルカルバモイル) ベンジル基、2- (メチルカルバモイル) ベンジル基、2- (3-エチルカルバモイルフェニル) エチル基、2- (4-メチルカルバモイルフェニル) エチル基等が挙げられる。

25 Rが示す「カルバモイル基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、4-カルバモイルベンジル基、3-カルバモイルベンジル基、2-カルバモイルベンジル基、2- (3-カルバモイルフェニル) エチル基、2- (4-カルバモイルフェニル) エチル基等が挙げられる。

Rが示す「トリフルオロメチル基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、4- (トリフルオロメチル) ベンジル基、3- (トリフル

オロメチル) ベンジル基、2-(トリフルオロメチル) ベンジル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エチル基等が挙げられる。

- 5 Rが示す「低級アルキルスルフォニル基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、4-メタンスルフォニルベンジル基、3-メタンスルフォニルベンジル基、2-メタンスルフォニルベンジル基、4-エタンスルフォニルベンジル基、3-エタンスルフォニルベンジル基、2-エタンスルフォニルベンジル基、2-(3-メタンスルフォニルフェニル) エチル基、2-(3-メ  
10 タンスルフォニルフェニル) エチル基、2-(4-メタンスルフォニルフェニル) エチル基等が挙げられる。

- Rが示す「シクロ低級アルキルスルフォニル基で置換されたアラルキル基」としては、より具体的には、例えば、4-シクロプロパンメタンスルフォニルベン  
15 ジル基、3-シクロプロパンメタンスルフォニルベンジル基、2-シクロプロパンメタンスルフォニルベンジル基、2-(3-シクロプロパンスルフォニルフェ  
ニル) エチル基、2-(3-シクロプロパンスルフォニルフェニル) エチル基、  
2-(4-シクロプロパンスルフォニルフェニル) エチル基等が挙げられる。

次に、Rが「3乃至8員のヘテロ環」である場合について、説明する。

- 式(I I)中のRが示す「3乃至8員のヘテロ環基」とは窒素原子又は酸素原  
20 子をヘテロ原子として環内に1又は2有する3乃至8員のヘテロ環を意味する。  
該ヘテロ環内に、酸素原子又は窒素原子を該ヘテロ環内に2有する場合には、こ  
れらのヘテロ原子は、同一又は異なってもよい。

- 該3乃至8員のヘテロ環基としては、例えば、オキセタニル基、テトラヒドロ  
フラニル基、テトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペ  
25 リジニル基、ホモピペリジニル基、モルホリニル基、ホモモルホニリル基、ピペ  
ラジニル基又はホモピペラジニル基等が挙げられ、これらのうち、オキセタニル  
基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペ  
リジニル基、ホモピペリジニル基、モルホリニル基、ホモモルホニリル基が好ま  
しく、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピ

ペリジニル基、ホモピペリジニル基がより好ましい。

Rが「3乃至8員のヘテロ環」である場合には、該ヘテロ環が有していてもよい置換基としては、前記記載の置換基のうち、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、

- 5 低級アルキル基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基又はトリフルオロメチル基が好ましく、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキル基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、
- 10 ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基がより好ましい。

該3乃至8のヘテロ環は、これらの置換基を結合可能な位置に、同一又は異なって、1又は2有していてもよい。

- Rが示す「シアノ基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、4-シアノオキセタン-2-イル基、4-シアノテトラヒドロフラン-3-イル基、3-シアノピペリジン-4-イル基、6-シアノアゼパン-4-イル基等が挙げられる。
- 15

- Rが示す「低級アルキル基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、2-メチルオキセタン-3-イル基、2-クロロメチルオキセタン-3-イル基、4-メチルオキセタン-2-イル基、5-メチルテトラヒドロフラン-3-イル基、5-クロロメチルテトラヒドロフラン-3-イル基、4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル基、2-メチルテトラヒドロピラン-4-イル基、5-メチルピロリジン-3-イル基、4-メチルピロリジン-3-イル基、2-メチルピペリジン-4-イル基、3-メチルピペリジン-4-イル基、7-メチルアゼパン-4-イル基等が挙げられる。
- 20

- 25 Rが示す「ヒドロキシ基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、4-ヒドロキシオキセタン-2-イル基、4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル基、3-ヒドロキシピペリジン-4-イル基、6-ヒドロシアゼパン-4-イル基等が挙げられる。

Rが示す「ハロゲン原子で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より



具体的には、例えば、4-フルオロオキシetan-2-イル基、3-フルオロオキシetan-2-イル基、2-フルオロオキシetan-3-イル基、4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル基、3-フルオロピペリジン-4-イル基、6-フルオロアゼパン-4-イル基、4-フルオロオキシetan-2-イル基、3-フルオロオキシetan-2-イル基、2-クロロオキシetan-3-イル基、4-クロロテトラヒドロフラン-3-イル基、3-クロロピペリジン-4-イル基、6-クロロアゼパン-4-イル基等が挙げられる。

Rが示す「アルキルアミノカルボニルオキシ基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、4-(メチルカルバモイルオキシ)オキシetan-2-イル基、3-(メチルカルバモイルオキシ)オキシetan-2-イル基、2-(エチルカルバモイルオキシ)オキシetan-3-イル基、4-(メチルカルバモイルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イル基、3-(メチルカルバモイルオキシ)ピペリジン-4-イル基、6-(メチルカルバモイルオキシ)アゼパン-4-イル基等が挙げられる。

15 Rが示す「ジアルキルアミノカルボニルオキシ基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、4-(ジメチルカルバモイルオキシ)オキシetan-2-イル基、3-(ジメチルカルバモイルオキシ)オキシetan-2-イル基、2-(ジエチルカルバモイルオキシ)オキシetan-3-イル基、4-(エチルメチルカルバモイルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イル基、3-  
20 -(ジメチルカルバモイルオキシ)ピペリジン-4-イル基、6-(ジメチルカルバモイルオキシ)アゼパン-4-イル基等が挙げられる。

Rが示す「アルキルカルバモイル基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、4-(メチルカルバモイル)オキシetan-2-イル基、3-(メチルカルバモイル)オキシetan-2-イル基、4-(エチルカルバモイル)テトラヒドロフラン-3-イル基、3-(メチルカルバモイル)ピ  
25 ペリジン-4-イル基、6-(ジメチルカルバモイル)アゼパン-4-イル基等が挙げられる。

Rが示す「カルバモイル基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、4-カルバモイルオキシetan-2-イル基、3-カルバ

モイルオキシタン-2-イル基、4-カルバモイルテトラヒドロフラン-3-イル基、3-カルバモイルピペリジン-4-イル基、6-カルバモイルアゼパン-4-イル基等が挙げられる。

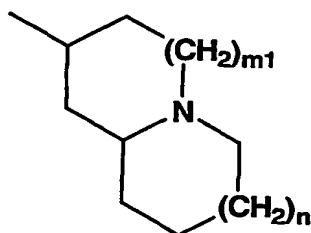
5 Rが示す「トリフルオロメチル基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、4-(トリフルオロメチル)オキシタン-2-イル基、3-(トリフルオロメチル)オキシタン-2-イル基、4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル基、3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル基、6-(トリフルオロメチル)アゼパン-4-イル基等が挙げられる。

10 Rが示す「低級アルキルスルフォニル基で置換された4-(メチルスルフォニル)オキシタン-2-イル基、3-(エチルスルフォニル)オキシタン-2-イル基、4-(エチルスルフォニル)テトラヒドロフラン-3-イル基、3-(メチルスルフォニル)ピペリジン-4-イル基、6-(メチルスルフォニル)アゼパン-4-イル基等が挙げられる。

15 Rが示す「シクロ低級アルキルスルフォニル基で置換された3乃至8員のヘテロ環」としては、より具体的には、例えば、4-(シクロプロピルスルフォニル)オキシタン-2-イル基、3-(シクロプロピルスルフォニル)オキシタン-2-イル基、4-(シクロプロピルスルフォニル)テトラヒドロフラン-3-イル基、3-(シクロプロピル)ピペリジン-4-イル基、6-(シクロプロピルスルフォニル)アゼパン-4-イル基等が挙げられる。

20

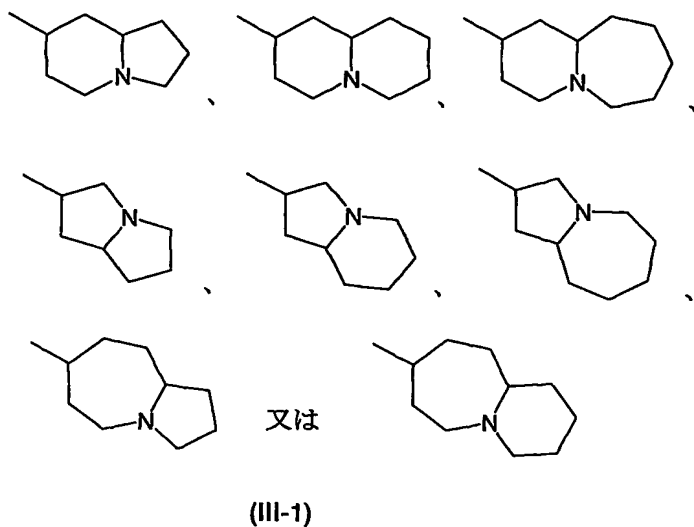
Wが式 (III)



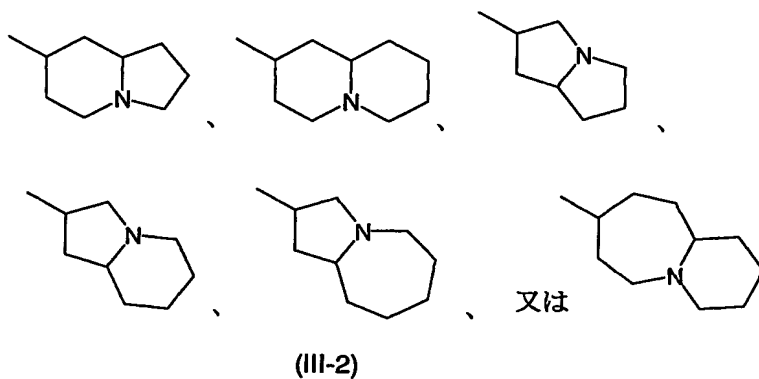
(III)

(式中、各記号は前記定義に同じ) で表される基である場合には、 $m1$  又は  $n$  は、それぞれ独立して、 $m1$  は 0 乃至 3 の整数を示し、 $n$  は 0 乃至 2 の整数を示す。

式 (I I I) で表される基としては、具体的には、例えば、下記式 (I I I - 1)

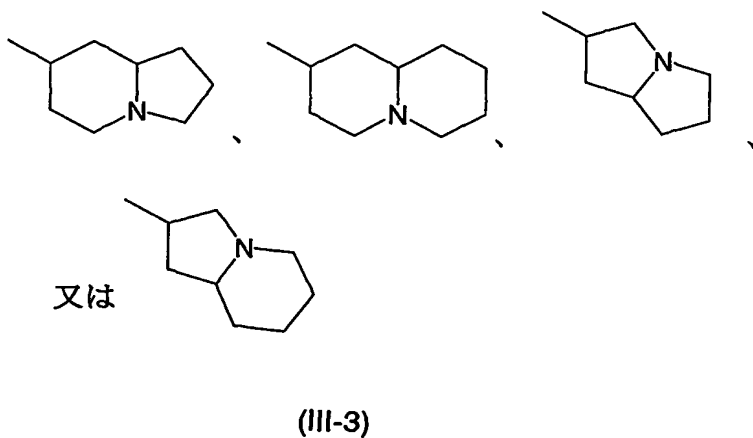


が挙げられ、これらのうち、下記式 (I I I - 2)



5

で表される基が好ましく、下記式 (I I I - 3)

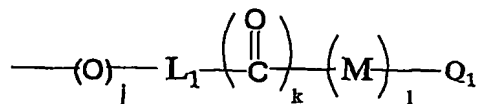


で表される基がより好ましい。

前記式 (I I) 又は (I I I) において、 $-(CH_2)_m-$  又は  $-(CH_2)_n-$  の  $m$  又は  $n$  が 0 の場合は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-$  はそれぞれ単結合を意味する。

次に式 (I) 中の Y について説明する。

5 Yは、式 (I V)



(IV)

で表される基を意味する。

式 (I V) 中の  $j$ 、 $k$  又は  $l$  は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示す。

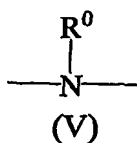
$j$  が 0 の場合には、 $-(O)_j-$  は単結合を意味する。

10  $k$  が 0 の場合には、 $-(C(O))_k-$  は単結合を意味する。

$l$  が 0 の場合には、 $-(M)_l-$  は単結合を意味する。

$L_1$  は、炭素数 1 乃至 4 の低級アルキル基又は単結合を示す。これらのうち、 $L_1$  としては、炭素数 1 乃至 3 の低級アルキル基又は単結合が好ましく、炭素数 1 乃至 2 の低級アルキル基又は単結合がより好ましい。

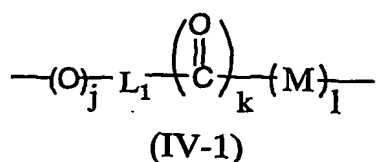
15 Mは、酸素原子又は式 (V)



を示す。

式 (V) 中の  $R^0$  は、炭素数 1 乃至 4 の低級アルキル基を示す。該  $R^0$  基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、 $n$ -ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、 $tert$ -ブチル基等が挙げられ、これらのうち、メチル基、エチル基、プロピル基、 $n$ -ブチル基、イソプロピル基、が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基がより好ましい。

前記式 (I V) 中の下記式 (I V-1)



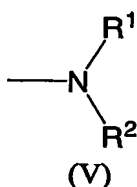
(式中、各記号は前記定義に同じ) で表される基としては、 $\text{C}_{1-4}$  低級アルキレン基、カルボニル基、 $\text{---C(O)---O---}$ 、 $\text{---C}_{1-4}$  低級アルキレン $\text{---C(O)---}$ 、 $\text{---C}_{1-4}$  低級アルキレン $\text{---C(O)---O---}$ 、 $\text{---C}_{1-4}$  低級アルキレン $\text{---C(O)---N(R}^0\text{)---}$ 、 $\text{---C(O)---N(R}^0\text{)---O---}$ 、 $\text{---O---C}_{1-4}$  低級アルキレン $\text{---}$ 又は単結合である場合が好ましく、 $\text{C}_{1-4}$  低級アルキレン基、 $\text{---C(O)---O---}$ 、 $\text{---C}_{1-4}$  低級アルキレン $\text{---C(O)---O---}$ 、 $\text{---C}_{1-4}$  低級アルキレン $\text{---C(O)---N(R}^0\text{)---}$ 、 $\text{---C(O)---N(R}^0\text{)---O---}$ 、 $\text{---O---C}_{1-4}$  低級アルキレン $\text{---}$ 又は単結合がより好ましい。ここで、 $\text{R}^0$  は、前記と同意義を示す。

- 10 上記式 (IV-1) で表される基としては、より具体的には、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、カルボニル基、 $\text{---C(O)---O---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---C(O)---}$ 、 $\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---C(O)---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---C(O)---O---}$ 、 $\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---C(O)---O---}$ 、 $\text{---C(O)---NH---}$ 、 $\text{---C(O)---N(Me)---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---C(O)---NH---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---C(O)---N(Me)---}$ 、 $\text{---O---CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---O---(CH}_2\text{)---}$ 、単結合等が挙げられ、これらのうち、メチレン基、エチレン基、カルボニル基、 $\text{---C(O)---O---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---C(O)---}$ 、 $\text{---C(O)---N(Me)---}$ 、単結合が好ましい。

次に、 $\text{Q}_1$  について説明する。

- $\text{Q}_1$  は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基 (該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基 (該基中の窒素原子

- は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される基を1乃至2有していてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子又は酸素原子を1乃至3有していてもよい）、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基で表される基を示すか、或いは式（V）



- （ここにおいて、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示すか、或いは、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、隣接する窒素原子と一緒になって形成する、3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環基（該基の構成原子として、窒素原子又は酸素原子を1又は2有する）、5員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す）で表される基を示す。
- 15  $\text{Q}_1$  が示す「直鎖又は分岐の低級アルキル基」とは、前記定義の低級アルキル基と同様の基が挙げられ、これらのうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基がより好ましい。
- 20 以上より、 $\text{Q}_1$  が示す「直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合の-Yとしては、より具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペ

ンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプ  
チル基、オクチル基、ノナニル基、デカニル基、メトキシ基、エトキシ基、プロ  
ポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブ  
トキシ基、ペンチルオキシ基、イソアミルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘ  
5 キシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、  
メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソ  
プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、  
*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオ  
キシカルボニル基、イソアミルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボ  
10 ニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキ  
シカルボニルメトキシ基、プロポキシカルボニルメトキシ基、イソプロポキシカ  
ルボニルメトキシ基、ブトキシカルボニルメトキシ基、イソブトキシカルボニル  
メトキシ基、*sec*-ブトキシカルボニルメトキシ基、*tert*-ブトキシカル  
ボニルメトキシ基、ペンチルオキシカルボニルメトキシ基、イソアミルオキシカ  
15 ルボニルメトキシ基、ネオペンチルオキシカルボニルメトキシ基、ヘキシルオキ  
シカルボニルメトキシ基、メトキシカルボニルプロポキシ基、エトキシカルボニ  
ルプロポキシ基、プロポキシカルボニルプロポキシ基、イソプロポキシカルボニ  
ルプロポキシ基、ブトキシカルボニルプロポキシ基、イソブトキシカルボニルプ  
ロポキシ基、*sec*-ブトキシカルボニルプロポキシ基、*tert*-ブトキシカ  
20 ルボニルプロポキシ基、ペンチルオキシカルボニルプロポキシ基、イソアミルオ  
キシカルボニルプロポキシ基、ネオペンチルオキシカルボニルプロポキシ基、ヘ  
キシルオキシカルボニルプロポキシ基、が好ましく、イソプロピル基、ブチル基、  
イソブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソ  
ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノナニル基、デカニル基、イソプロポキ  
25 シ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキ  
シ基、イソアミルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキ  
シルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基がより好ましい。

Q<sub>1</sub> が「直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合には、該低級アルキル基  
が有していてもよい置換基としては、Q<sub>1</sub> が有していてもよい置換基のうち、シ

- アノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、及びトリフルオロメチル基が好ましく、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）又はトリフルオロメチル基がより好ましい。
- 5

- Q<sub>1</sub>が「シアノ基で置換された、直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合の-Yとしては、より具体的には、例えば、3-シアノプロピル基、4-シアノブチル基、2-シアノブチル基、5-シアノペンチル基、4-シアノペンチル基、6-シアノヘキシル基、5-シアノヘキシル基、4-シアノヘキシル基、7-シアノヘプチル基、6-シアノヘプチル基、5-シアノヘプチル基、8-シアノオクチル基、7-シアノオクチル基、6-シアノオクチル基、5-シアノオクチル基、3-シアノプロポキシ基、4-シアノブトキシ基、3-シアノブトキシ基、5-シアノペンチルオキシ基、4-シアノペンチルオキシ基、6-シアノヘキシルオキシ基、5-シアノヘキシルオキシ基、4-シアノヘキシルオキシ基、7-シアノヘプチルオキシ基、6-シアノヘプチルオキシ基、5-シアノヘプチルオキシ基、8-シアノオクチルオキシ基、7-シアノオクチルオキシ基、6-シアノオクチルオキシ基、5-シアノオクチルオキシ基等が挙げられる。
- 10
- 15

- Q<sub>1</sub>が「ヒドロキシ基で置換された、直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合の、-Yとしては、より具体的には、例えば、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基、5-ヒドロキシヘキシル基、4-ヒドロキシヘキシル基、7-ヒドロキシヘプチル基、6-ヒドロキシヘプチル基、5-ヒドロキシヘプチル基、8-ヒドロキシオクチル基、7-ヒドロキシオクチル基、6-ヒドロキシオクチル基、5-ヒドロキシオクチル基、3-ヒドロキシプロポキシ基、4-ヒドロキシブトキシ基、3-ヒドロキシブトキシ基、5-ヒドロキシペンチルオキシ基、4-ヒドロキシペンチルオキシ基、6-ヒドロキシヘキシルオキシ基、5-ヒドロキシヘキシルオキシ基、4-ヒドロキシヘキシルオキシ基、7-ヒドロキシヘプチルオキシ基、6-ヒドロキシヘプチルオキシ基、5-ヒドロキシヘプチルオキシ基、8-ヒドロキシオクチルオキ
- 20
- 25



シ基、7-ヒドロキシオクチルオキシ基、6-ヒドロキシオクチルオキシ基、5-ヒドロキシオクチルオキシ基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub>が「ハロゲン原子で置換された、直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合の、-Yとしては、より具体的には、例えば、3-フルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、2-フルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、4-フルオロペンチル基、6-フルオロヘキシル基、5-フルオロヘキシル基、4-フルオロヘキシル基、7-フルオロヘプチル基、6-フルオロヘプチル基、5-フルオロヘプチル基、8-フルオロオクチル基、7-フルオロオクチル基、6-フルオロオクチル基、5-フルオロオクチル基、3-フルオロプロポキシ基、4-フルオロブトキシ基、3-フルオロブトキシ基、5-フルオロペンチルオキシ基、4-フルオロペンチルオキシ基、6-フルオロヘキシルオキシ基、5-フルオロヘキシルオキシ基、4-フルオロヘキシルオキシ基、7-フルオロヘプチルオキシ基、6-フルオロヘプチルオキシ基、5-フルオロヘプチルオキシ基、8-フルオロオクチルオキシ基、7-フルオロオクチルオキシ基、6-フルオロオクチルオキシ基、5-フルオロオクチルオキシ基、3-クロロプロピル基、4-クロロブチル基、2-クロロブチル基、5-クロロペンチル基、4-クロロペンチル基、6-クロロヘキシル基、5-クロロヘキシル基、4-クロロヘキシル基、7-クロロヘプチル基、6-クロロヘプチル基、5-クロロヘプチル基、8-クロロオクチル基、7-クロロオクチル基、6-クロロオクチル基、5-クロロオクチル基、3-クロロプロポキシ基、4-クロロブトキシ基、3-クロロブトキシ基、5-クロロペンチルオキシ基、4-クロロペンチルオキシ基、6-クロロヘキシルオキシ基、5-クロロヘキシルオキシ基、4-クロロヘキシルオキシ基、7-クロロヘプチルオキシ基、6-クロロヘプチルオキシ基、5-クロロヘプチルオキシ基、8-クロロオクチルオキシ基、7-クロロオクチルオキシ基、6-クロロオクチルオキシ基、5-クロロオクチルオキシ基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub>が「モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基で置換された、直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合の、-Yとしては、より具体的には、例えば、3-(メチルカルバモイルオキシ)プロピル基、4-(メチルカルバモイルオキシ)ブチル基、3-(メチルカルバモイルオキシ)ブチル基、5-(メチルカル

バモイルオキシ) ペンチル基、4- (メチルカルバモイルオキシ) ペンチル基、  
6- (メチルカルバモイルオキシ) ヘキシル基、5- (メチルカルバモイルオキシ) ヘキシル基、4- (メチルカルバモイルオキシ) ヘキシル基、7- (メチルカルバモイルオキシ) ヘプチル基、6- (メチルカルバモイルオキシ) ヘプチル  
5 基、5- (メチルカルバモイルオキシ) ヘプチル基、8- (メチルカルバモイルオキシ) オクチル基、7- (メチルカルバモイルオキシ) オクチル基、6- (メチルカルバモイルオキシ) オクチル基、5- (メチルカルバモイルオキシ) オクチル基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub> が「ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基で置換された、直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合の、前記式 (I V) で表される-Yとしては、より具体的には、例えば、3- (ジメチルカルバモイルオキシ) プロピル基、4- (ジメチルカルバモイルオキシ) ブチル基、3- (ジメチルカルバモイルオキシ) ブチル基、5- (ジメチルカルバモイルオキシ) ペンチル基、4- (ジメチルカルバモイルオキシ) ペンチル基、6- (ジメチルカルバモイルオキシ) ヘキシ  
10 シル基、5- (ジメチルカルバモイルオキシ) ヘキシル基、4- (ジメチルカルバモイルオキシ) ヘキシル基、2- (ジメチルカルバモイルオキシ) シクロヘプチル基、7- (ジメチルカルバモイルオキシ) ヘプチル基、6- (ジメチルカルバモイルオキシ) ヘプチル基、8- (ジメチルカルバモイルオキシ) オクチル基、  
15 7- (ジメチルカルバモイルオキシ) オクチル基、6- (ジメチルカルバモイルオキシ) オクチル基、5- (ジメチルカルバモイルオキシ) オクチル基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub> が「ジアルキルカルバモイル基で置換された、直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合の、前記式 (I V) で表される-Yとしては、より具体的には、例えば、3-ジメチルカルバモイルプロピル基、4-ジメチルカルバモイルブチ  
25 ル基、3-ジメチルカルバモイルブチル基、5-ジメチルカルバモイルペンチル基、4-ジメチルカルバモイルペンチル基、6-ジメチルカルバモイルヘキシル基、5-ジメチルカルバモイルヘキシル基、4-ジメチルカルバモイルヘキシル基、7-ジメチルカルバモイルヘプチル基、6-ジメチルカルバモイルヘプチル基、5-ジメチルカルバモイルヘプチル基、8-ジメチルカルバモイルオクチル

基、7-ジメチルカルバモイルオクチル基、6-ジメチルカルバモイルオクチル基、5-ジメチルカルバモイルオクチル基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub>が「トリフルオロメチル基で置換された、直鎖又は分岐の低級アルキル基」である場合の、前記式(I V)で表される-Yとしては、より具体的には、例えば、3-(トリフルオロメチル)プロピル基、4-(トリフルオロメチル)ブチル基、2-(トリフルオロメチル)ブチル基、5-(トリフルオロメチル)ペンチル基、4-(トリフルオロメチル)ペンチル基、6-(トリフルオロメチル)ヘキシル基、5-(トリフルオロメチル)ヘキシル基、4-(トリフルオロメチル)ヘキシル基、7-(トリフルオロメチル)ヘプチル基、6-(トリフルオロメチル)ヘプチル基、5-(トリフルオロメチル)ヘプチル基、8-(トリフルオロメチル)オクチル基、7-(トリフルオロメチル)オクチル基、6-(トリフルオロメチル)オクチル基、5-(トリフルオロメチル)オクチル基、3-(トリフルオロメチル)プロポキシ基、4-(トリフルオロメチル)ブトキシ基、3-(トリフルオロメチル)ブトキシ基、5-(トリフルオロメチル)ペンチルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ペンチルオキシ基、6-(トリフルオロメチル)ヘキシルオキシ基、5-(トリフルオロメチル)ヘキシルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ヘキシルオキシ基、7-(トリフルオロメチル)ヘプチルオキシ基、6-(トリフルオロメチル)ヘプチルオキシ基、5-(トリフルオロメチル)ヘプチルオキシ基、8-(トリフルオロメチル)オクチルオキシ基、7-(トリフルオロメチル)オクチルオキシ基、6-(トリフルオロメチル)オクチルオキシ基、5-(トリフルオロメチル)オクチルオキシ基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub>が示す「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」としては、前記記載の炭素数3乃至9のシクロアルキル基と同様の基が挙げられ、より具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロプロピルブチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロブチルプロピル基、シクロブチルブチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルプロピル基、シクロペンチルブチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチ

ル基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘプチルメチル基、シクロヘプチルエチル基、シクロヘプチルプロピル基、シクロヘプチルブチル基、シクロプロピルメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロプロピルプロポキシ基、シクロプロピルブトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロブチルエトキシ基、シクロブチルプロポキシ基、シクロブチルブトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロペンチルエトキシ基、シクロペンチルプロポキシ基、シクロペンチルブトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロヘキシルエトキシ基、シクロヘキシルプロポキシ基、シクロヘキシルブトキシ基等が挙げられる。これらのうち、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が好ましく、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等がより好ましい。

Q<sub>1</sub>が「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」である場合には、該シクロアルキル基が有していてもよい置換基としては、Q<sub>1</sub>が有していてもよい置換基のうち、例えば、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又はアルカノイル基等が好ましく、例えば、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又はアルカノイル基等がより好ましい。該シクロアルキル基は、これらの置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよく、該置換基を2有している場合には、これらは同一又は異なってもよい。

Q<sub>1</sub> がこれらの置換基で置換された「炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基」である場合の、前記式 (I V) で表される -Y としては、より具体的には、例えば、2-フルオロシクロプロピル基、2-クロロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、2-(メトキシカルボニル)シクロプロピル基、2-(エトキシカルボニル)シクロプロピル基、2-(プロポキシカルボニル)シクロプロピル基、2-(tert-ブトキシカルボニル)シクロプロピル基、2-(メチルカルバモイル)シクロプロピル基、2-(エチルカルバモイル)シクロプロピル基、2-(プロピルカルバモイル)シクロプロピル基、2-(イソプロピルカルバモイル)シクロプロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)シクロプロピル基、2-(ジエチルカルバモイル)シクロプロピル基、2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)シクロプロピル基、2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロプロピル基、2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)シクロプロピル基、2-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロプロピル基、2-(2-オキソピペリジン-1-イル)シクロプロピル基、シクロペンチル基、2-フルオロシクロブチル基、2-クロロシクロブチル基、3-フルオロシクロブチル基、3-クロロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロブチル基、3-(メトキシカルボニル)シクロブチル基、3-(エトキシカルボニル)シクロブチル基、3-(プロポキシカルボニル)シクロブチル基、3-(tert-ブトキシカルボニル)シクロブチル基、3-(メチルカルバモイル)シクロブチル基、3-(エチルカルバモイル)シクロブチル基、3-(プロピルカルバモイル)シクロブチル基、3-(イソプロピルカルバモイル)シクロブチル基、3-(ジメチルカルバモイル)シクロブチル基、3-(ジエチルカルバモイル)シクロブチル基、3-(アゼチジン-1-イルカルボニル)シクロブチル基、3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロブチル基、3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)シクロブチル基、3-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロブチル基、3-(2-オキソピペリジン-1-イル)シクロブチル基、3-フルオロシクロペンチル基、3-クロロシクロペンチル基、3, 3-ジフルオロシクロペンチル基、3-(メトキシカルボニル)シクロペンチル基、3-(エトキシカルボニル)シクロペンチル基、3-(プロポキシカルボニル)シクロペンチル基、3-(tert-

rt-ブトキシカルボニル) シクロペンチル基、3-(メチルカルバモイル) シクロペンチル基、3-(エチルカルバモイル) シクロペンチル基、3-(プロピルカルバモイル) シクロペンチル基、3-(イソプロピルカルバモイル) シクロペンチル基、3-(ジメチルカルバモイル) シクロペンチル基、3-(ジエチルカルバモイル) シクロペンチル基、3-(アゼチジン-1-イルカルボニル) シクロペンチル基、3-(ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロペンチル基、3-(ピペリジン-1-イルカルボニル) シクロペンチル基、3-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロペンチル基、3-(2-オキソピペリジン-1-イル) シクロペンチル基等が挙げられる。

10 Q<sub>1</sub>が「フェニル基」である場合には、該フェニル基が有していてもよい置換基としてはQ<sub>1</sub>が有していてもよい置換基のうち、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）が好ましく、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基がより好ましい。該フェニル基は、これらの置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい。

Q<sub>1</sub> がこれらの置換基で置換されていてもよい、フェニル基である場合の、前記式 (I V) で表される -Y としては、より具体的には、例えば、フェニル基、4-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、2-シアノフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-(ジメチルカルバモイル) フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル) フェニル基、2-(ジメチルカルバモイル) フェニル基、4-(メチルカルバモイル) フェニル基、3-(メチルカルバモイル) フェニル基、2-(メチルカルバモイル) フェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、2-カルバモイルフェニル基、4-(シクロプロピルカルバモイル) フェニル基、3-(シクロプロピルカルバモイル) フェニル基、2-(シクロプロピルカルバモイル) フェニル基、4-(ピロリジン-1-カルボニル) フェニル基、3-(ピロリジン-1-カルボニル) フェニル基、2-(ピロリジン-1-カルボニル) フェニル基、4-(ピペリジン-1-カルボニル) フェニル基、3-(ピペリジン-1-カルボニル) フェニル基、2-(ピペリジン-1-カルボニル) フェニル基、4-(モルホリン-1-カルボニル) フェニル基、3-(モルホリン-1-カルボニル) フェニル基、2-(モルホリン-1-カルボニル) フェニル基、4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-(トリフルオロメチル) フェニル基、3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル) フェニル基、4-(3-オキソモルホリン-4-イル) フェニル基、4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル) フェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、4-(トリフルオロメトキシ) フェニル基、3-(トリフルオロメトキシ) フェニル基、2-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-(ジフルオロメトキシ) フェニル基、3-(ジフルオロメトキシ) フェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニルメチル基、

- 3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニルメチル基、4- (メチルアミノ) フェニル基、3- (メチルアミノ) フェニル基、2- (メチルアミノ) フェニル基、4- (ジメチルアミノ) フェニル基、3- (ジメチルアミノ) フェニル基、2- (ジメチルアミノ) フェニル基、4-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、2-アセチルフェニル基、4-メタンスルフォニルフェニル基、3-メタンスルフォニルフェニル基、2-メタンスルフォニルフェニル基、4- (アセチルアミノ) フェニル基、3- (アセチルアミノ) フェニル基、2- (アセチルアミノ) フェニル基、4- (N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニル基、3- (N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニル基、4-シアノ-3-フルオロフェニル基、4- (メトキシカルボニルアミノ) フェニル基、3- (メトキシカルボニルアミノ) フェニル基、2- (メトキシカルボニルアミノ) フェニル基、4- (エトキシカルボニルアミノ) フェニル基、3- (エトキシカルボニルアミノ) フェニル基、2- (エトキシカルボニルアミノ) フェニル基、4- (プロポキシカルボニルアミノ) フェニル基、3- (プロポキシカルボニルアミノ) フェニル基、2- (プロポキシカルボニルアミノ) フェニル基、4- (イソプロポキシカルボニルアミノ) フェニル基、3- (イソプロポキシカルボニルアミノ) フェニル基、2- (イソプロポキシカルボニルアミノ) フェニル基、4- { (N-メチル) -メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、3- { (N-メチル) メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、2- { (N-メチル) メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、4- { (N-メチル) エトキシカルボニルアミノ } フェニル基、3- { (N-メチル) エトキシカルボニルアミノ } フェニル基、2- { (N-メチル) エトキシカルボニルアミノ } フェニル基、4- { (N-メチル) エトキシカルボニルアミノ } フェニル基、3- { (N-メチル) エトキシカルボニルアミノ } フェニル基、2- { (N-メチル) エトキシカルボニルアミノ } フェニル基、4- { (N-メチル) プロポキシカルボニルアミノ } フェニル基、3- { (N-メチル) プロポキシカルボニルアミノ } フェニル基、2- { (N-メチル) プロポキシカルボニルアミノ } フェニル基、4- { (N-メチル) メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、3- { (N-メチル) メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、2- { (N-メチル) メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、4-



- { (N-メチル) イソプロポキシカルボニルアミノ } フェニル基、 3 - { (N-メチル) イソプロポキシカルボニルアミノ } フェニル基、 2 - { (N-メチル) イソプロポキシカルボニルアミノ } フェニル基、 4 - { (N-エチル) メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、 3 - { (N-エチル) メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、 2 - { (N-エチル) メトキシカルボニルアミノ } フェニル基、 4 - (アセチルアミノ) フェニル基、 3 - (アセチルアミノ) フェニル基、 2 - (アセチルアミノ) フェニル基、 4 - (プロパノイルアミノ) フェニル基、 3 - (プロパノイルアミノ) フェニル基、 2 - (プロパノイルアミノ) フェニル基、 4 - { (N-メチル) アセチルアミノ } フェニル基、 3 - { (N-メチル) アセチルアミノ } フェニル基、 2 - { (N-メチル) アセチルアミノ } フェニル基、 4 - { (N-メチル) プロパノイルアミノ } フェニル基、 3 - { (N-メチル) プロパノイルアミノ } フェニル基、 2 - { (N-メチル) プロパノイルアミノ } フェニル基、 4 - { (N-エチル) アセチルアミノ } フェニル基、 3 - { (N-エチル) アセチルアミノ } フェニル基、 2 - { (N-エチル) アセチルアミノ } フェニル基、 4 - { (N-エチル) プロパノイルアミノ } フェニル基、 3 - { (N-エチル) プロパノイルアミノ } フェニル基、 2 - { (N-エチル) プロパノイルアミノ } フェニル基、 4 - (メチルスルフォニルアミノ) フェニル基、 3 - (メチルスルフォニルアミノ) フェニル基、 2 - (メチルスルフォニルアミノ) フェニル基、 4 - (エチルスルフォニルアミノ) フェニル基、 3 - (エチルスルフォニルアミノ) フェニル基、 2 - (エチルスルフォニルアミノ) フェニル基、 4 - (プロピルスルフォニルアミノ) フェニル基、 3 - (プロピルスルフォニルアミノ) フェニル基、 2 - (プロピルスルフォニルアミノ) フェニル基、 4 - (イソプロピルスルフォニルアミノ) フェニル基、 3 - (イソプロピルスルフォニルアミノ) フェニル基、 2 - (イソプロピルスルフォニルアミノ) フェニル基、 4 - { (N-メチル) メチルスルフォニルアミノ } フェニル基、 3 - { (N-メチル) メチルスルフォニルアミノ } フェニル基、 2 - { (N-メチル) メチルスルフォニルアミノ } フェニル基、 4 - { (N-メチル) エチルスルフォニルアミノ } フェニル基、 3 - { (N-メチル) エチルスルフォニルアミノ } フェニル基、 2 - { (N-メチル) エチルスルフォニルアミノ } フェニル基、 4 - { (N-エチル)

- メチルスルフォニルアミノ} フェニル基、3- {(N-エチル) メチルスルフォ  
ニルアミノ} フェニル基、2- {(N-エチル) メチルスルフォニルアミノ} フ  
ェニル基、4- {(N-エチル) エチルスルフォニルアミノ} フェニル基、3-  
{(N-エチル) エチルスルフォニルアミノ} フェニル基、2- {(N-エチル)  
5 エチルスルフォニルアミノ} フェニル基、4- {(N-エチル) プロピルスルフ  
ォニルアミノ} フェニル基、3- {(N-エチル) プロピルスルフォニルアミノ}  
フェニル基、2- {(N-エチル) プロピルスルフォニルアミノ} フェニル基、  
4- (2-オキサゾリジノン-3-イル) フェニル基、3- (2-オキサゾリジ  
ノン-3-イル) フェニル基、2- (オキサゾリジノン-3-イル) フェニル基、  
10 フェニルメチル基、4-シアノフェニルメチル基、3-シアノフェニルメチル基、  
4-ジメチルカルバモイルフェニルメチル基、3-ジメチルカルバモイルフェニ  
ルメチル基、2-ジメチルカルバモイルフェニルメチル基、4-メチルカルバモ  
イルフェニルメチル基、3-メチルカルバモイルフェニルメチル基、2-メチル  
カルバモイルフェニルメチル基、4-シクロプロピルカルバモイルフェニルメチ  
15 ル基、3-シクロプロピルカルバモイルフェニルメチル基、2-シクロプロピル  
カルバモイルフェニルメチル基、4- (ピロリジン-1-カルボニル) フェニル  
メチル基、3- (ピロリジン-1-カルボニル) フェニルメチル基、2- (ピロ  
リジン-1-カルボニル) フェニルメチル基、4- (ピペリジン-1-カルボニ  
ル) フェニルメチル基、3- (ピペリジン-1-カルボニル) フェニルメチル基、  
20 2- (ピペリジン-1-カルボニル) フェニルメチル基、4- (モルホリン-1  
-カルボニル) フェニルメチル基、3- (モルホリン-1-カルボニル) フェニ  
ルメチル基、2- (モルホリン-1-カルボニル) フェニルメチル基、4-クロ  
ロフェニルメチル基、3-クロロフェニルメチル基、2-クロロフェニルメチ  
ル基、4-ヒドロキシフェニルメチル基、3-ヒドロキシフェニルメチル基、2  
25 -ヒドロキシフェニルメチル基、4-メチルフェニルメチル基、3-メチルフェ  
ニルメチル基、2-メチルフェニルメチル基、4- (トリフルオロメチル) フェ  
ニルメチル基、3- (トリフルオロメチル) フェニルメチル基、2- (トリフル  
オロメチル) フェニルメチル基、4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)  
フェニルメチル基、4- (3-オキソモルホリン-4-イル) フェニルメチル基、

- 4- (2-オキソオキサゾリジン-3-イル) フェニルメチル基、4-tert-  
ブチルフェニルメチル基、3-tert-ブチルフェニルメチル基、2-tert-  
ブチルフェニルメチル基、4- (トリフルオロメトキシ) フェニルメチル  
基、3- (トリフルオロメトキシ) フェニルメチル基、2- (トリフルオロメチ  
5 ル) フェニルメチル基、4- (ジフルオロメトキシ) フェニルメチル基、3- (ジ  
フルオロメトキシ) フェニルメチル基、4-ヒドロキシフェニルメチル基、3-  
ヒドロキシフェニルメチル基、2-ヒドロキシフェニルメチル基、4- (2-ヒ  
ドロキシプロパン-2-イル) フェニルメチル基、3- (2-ヒドロキシプロパ  
ン-2-イル) フェニルメチル基、4- (メチルアミノ) フェニルメチル基、3-  
10 - (メチルアミノ) フェニルメチル基、2- (メチルアミノ) フェニルメチル基、  
4- (ジメチルアミノ) フェニルメチル基、3- (ジメチルアミノ) フェニルメ  
チル基、2- (ジメチルアミノ) フェニルメチル基、4-アセチルフェニルメチ  
ル基、3-アセチルフェニルメチル基、2-アセチルフェニルメチル基、4-メ  
タンスルフォニルフェニルメチル基、3-メタンスルフォニルフェニルメチル基、  
15 2-メタンスルフォニルフェニルメチル基、4- (アセチルアミノ) フェニルメ  
チル基、3- (アセチルアミノ) フェニルメチル基、2- (アセチルアミノ) フ  
ェニルメチル基、4- (N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニルメチル基、  
3- (N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニルメチル基、4-シアノ-3-  
フルオロフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2- (2-ジメチルカルバ  
20 モイルフェニル) エチル基、2- (4-メチルカルバモイルフェニル) エチル基、  
2- (3-メチルカルバモイルフェニル) エチル基、2- (2-メチルカルバモ  
イルフェニル) エチル基、2- (4-シクロプロピルカルバモイルフェニル) エ  
チル基、2- (3-シクロプロピルカルバモイルフェニル) エチル基、2- (2-  
シクロプロピルカルバモイルフェニル) エチル基、2- {4- (ピロリジン-  
25 1-カルボニル) フェニル} エチル基、2- {3- (ピロリジン-1-カルボニ  
ル) フェニル} エチル基、2- {2- (ピロリジン-1-カルボニル) フェニル}  
エチル基、2- {4- (ピペリジン-1-カルボニル) フェニル} エチル基、2-  
{3- (ピペリジン-1-カルボニル) フェニル} エチル基、2- {2- (ピ  
ペリジン-1-カルボニル) フェニル} エチル基、2- {4- (モルホリン-1

- ーカルボニル) フェニル} エチル基、2- {3- (モルホリン-1-カルボニル) フェニル} エチル基、2- {2- (モルホリン-1-カルボニル) フェニル} エチル基、2- (4-クロロフェニル) エチル基、2- (3-クロロフェニル) エチル基、2- (2-クロロフェニル) エチル基、2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル基、2- (3-ヒドロキシフェニル) エチル基、2- (2-ヒドロキシフェニル) エチル基、2- (4-メチルフェニル) エチル基、2- (3-メチルフェニル) エチル基、2- (2-メチルフェニル) エチル基、2- {4- (トリフルオロメチル) フェニル} エチル基、2- {3- (トリフルオロメチル) フェニル} エチル基、2- {2- (トリフルオロメチル) フェニル} エチル基、2- {4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル) フェニル} エチル基、2- {4- (3-オキソモルホリン-4-イル) フェニル} エチル基、2- {4- (2-オキソオキサゾリジン-3-イル) フェニル} エチル基、2- (4-tert-ブチルフェニル) エチル基、2- (3-tert-ブチルフェニル) エチル基、2- (2-tert-ブチルフェニル) エチル基、2- {4- (トリフルオロメトキシ) フェニル} エチル基、2- {3- (トリフルオロメトキシ) フェニル} エチル基、2- {2- (トリフルオロメチル) フェニル} エチル基、2- {4- (ジフルオロメトキシ) フェニル} エチル基、2- {3- (ジフルオロメトキシ) フェニル} エチル基、2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル基、2- (3-ヒドロキシフェニル) エチル基、2- (2-ヒドロキシフェニル) エチル基、2- {4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル} エチル基、2- {3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル} エチル基、2- {4- (メチルアミノ) フェニル} エチル基、2- {3- (メチルアミノ) フェニル} エチル基、2- {2- (メチルアミノ) フェニル} エチル基、2- {4- (ジメチルアミノ) フェニル} エチル基、2- {3- (ジメチルアミノ) フェニル} エチル基、2- {2- (ジメチルアミノ) フェニル} エチル基、2- (4-アセチルフェニル) エチル基、2- (3-アセチルフェニル) エチル基、2- (2-アセチルフェニル) エチル基、2- (4-メタンスルフォニルフェニル) エチル基、2- (3-メタンスルフォニルフェニル) エチル基、2- (2-メタンスルフォニルフェニル) エチル基、2- {4- (アセチルアミノ) フェニル} エチル基、2- {3-

- (アセチルアミノ) フェニル} エチル基、2- {2- (アセチルアミノ) フェニル} エチル基、4- (N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニルメチル基、2- {3- (N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニル} エチル基、2- (4-シアノ-3-フルオロフェニル) エチル基、フェノキシメチル基、4-シアノフェノキシメチル基、3-シアノフェノキシメチル基、4-ジメチルカルバモイルフェノキシメチル基、3-ジメチルカルバモイルフェノキシメチル基、2-ジメチルカルバモイルフェノキシメチル基、4-メチルカルバモイルフェノキシメチル基、3-メチルカルバモイルフェノキシメチル基、2-メチルカルバモイルフェノキシメチル基、4-シクロプロピルカルバモイルフェノキシメチル基、3-シクロプロピルカルバモイルフェノキシメチル基、2-シクロプロピルカルバモイルフェノキシメチル基、4- (ピロリジン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、3- (ピロリジン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、2- (ピロリジン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、4- (ピペリジン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、3- (ピペリジン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、2- (ピペリジン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、4- (モルホリン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、3- (モルホリン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、2- (モルホリン-1-カルボニル) フェノキシメチル基、4-クロロフェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、2-クロロフェノキシメチル基、4-ヒドロキシフェニルメチル基、3-ヒドロキシフェニルメチル基、2-ヒドロキシフェノキシメチル基、4-メチルフェノキシメチル基、3-メチルフェノキシメチル基、2-メチルフェノキシメチル基、4- (トリフルオロメチル) フェノキシメチル基、3- (トリフルオロメチル) フェノキシメチル基、2- (トリフルオロメチル) フェノキシメチル基、4- (2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル) フェノキシメチル基、4- (3-オキソモルホリン-4-イル) フェノキシメチル基、4- (2-オキソオキサゾリジン-3-イル) フェノキシメチル基、4-tert-ブチルフェノキシメチル基、3-tert-ブチルフェノキシメチル基、2-tert-ブチルフェノキシメチル基、4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシメチル基、3- (トリフルオロメトキシ) フェノキシメチル基、2- (トリフルオロメチル) フェノキシメチル基、

ル基、4-（ジフルオロメトキシ）フェノキシメチル基、3-（ジフルオロメトキシ）フェノキシメチル基、4-ヒドロキシフェノキシメチル基、3-ヒドロキシフェノキシメチル基、2-ヒドロキシフェノキシメチル基、4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェノキシメチル基、3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェノキシメチル基、4-（メチルアミノ）フェノキシメチル基、3-（メチルアミノ）フェノキシメチル基、2-（メチルアミノ）フェノキシメチル基、4-（ジメチルアミノ）フェノキシメチル基、3-（ジメチルアミノ）フェノキシメチル基、2-（ジメチルアミノ）フェノキシメチル基、4-アセチルフェニルメチル基、3-アセチルフェニルメチル基、2-アセチルフェノキシメチル基、4-メタンスルフォニルフェノキシメチル基、3-メタンスルフォニルフェノキシメチル基、2-メタンスルフォニルフェノキシメチル基、4-（アセチルアミノ）フェノキシメチル基、3-（アセチルアミノ）フェノキシメチル基、2-（アセチルアミノ）フェノキシメチル基、4-（N-アセチル-N-メチルアミノ）フェノキシメチル基、3-（N-アセチル-N-メチルアミノ）フェノキシメチル基、4-シアノ-3-フルオロフェノキシメチル基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub>が示す「5乃至6員のヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する、5乃至6員の単環を意味し、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等で表される基が挙げられ、これらのうち、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基が好ましく、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基がより好ましい。

Q<sub>1</sub>が「5乃至6員のヘテロアリール基」である場合には、該ヘテロアリール基が有していてもよい置換基としては、Q<sub>1</sub>が有していてもよい置換基のうち、

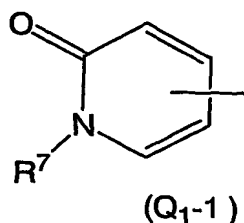
- シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルキル基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基が好ましく、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルキル基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基がより好ましい。該ヘテロアリール基は、これらの置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい。

- Q<sub>1</sub> がこれらの置換基で置換されていてもよい、「5乃至6員のヘテロアリール基」である場合の、前記式（I V）で表される-Yとしては、より具体的には、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、6-（ピロリジン-1-カルボニル）ピリジン-3-イル基、5-（ピロリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル基、6-（ピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-3-イル基、5-（ピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル基、5-（ピペリジン-1-カルボニル）ピリジン-2-イル基、6-メチルピリジン-3-イル基、5-メチルピリジン-2-イル基、6-エチルピリジン-3-イル基、5-エチルピリジン-2-イル基、6-イソプロピルピリジン-3-イル基、5-イソプロピルピリジン-2-イル基、6-シクロプロピルピリジン-3-イル基、5-シクロプロピルピリジン-2-イル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、5-フルオロピリジン-2-イル基、6-（シクロペンチルオキシ）ピリジン-

- 3-イル基、5-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-2-イル基、6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル基、5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル基、6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル基、5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル基、2-シアノピリミジン-5-イル基、
- 5 5-シアノチオフェン-2-イル基、3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub>が「炭素数3乃至8のヘテロ環基」である場合について、説明する。

- Q<sub>1</sub>が示す「炭素数3乃至8のヘテロ環基」とは、環内に窒素原子又は酸素原子を1乃至2有する3乃至8員の単環を意味し、該ヘテロ環基としては、Rが示す炭素数3乃至8のヘテロ環基と同様の基を示すか、或いは、下記式(Q<sub>1</sub>-1)
- 10



[式中、R<sup>7</sup>は、水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基又はアラルキル基を示す]で表される基を示す。

- Q<sub>1</sub>が「炭素数3乃至8のヘテロ環基」である場合には、該ヘテロ環が有して
- 15 いてもよい置換基としては、Q<sub>1</sub>が有していてもよい置換基のうち、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、シクロ低級アルキル基、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミ
- 20 ノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基が好ましく、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ
- 25 基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ



低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基がより好ましい。該ヘテロ環基は、これらの置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい。

- 5      Q<sub>1</sub> がこれらの基で置換されていてもよい、「炭素数3乃至8のヘテロ環基」である場合の、前記式 (I V) で表される-Yとしては、より具体的には、例えば、1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-イソプロピル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-(2-フルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-(2-フルオロエトキシ)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、
- 10      1-シクロプロピル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-シクロブチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-シクロペンチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-イソプロピル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-(2-フルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-(2-フルオロエトキシ)-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、
- 15      1-シクロプロピル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-シクロブチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-シクロプロピル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-シクロブチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-シクロペンチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル基、1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-3-イル基、1-エチル-1H-ピリジ
- 20      25

ン-2-オン-3-イル基、1-シクロペンチル-1H-ピリジン-2-オン-3-イル基、1-シクロペンチル-1H-ピリジン-2-オン-3-イル基等が挙げられる。

- Q<sub>1</sub>が「ナフチル基」である場合には、該ナフチル基が有していてもよい置換基としてはQ<sub>1</sub>が有していてもよい置換基のうち、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基が好ましく、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基がより好ましい。該ナフチル基は、これらの置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい
- Q<sub>1</sub>がこれらの置換基で置換されていてもよい、「ナフチル基」である場合の、前記式（IV）で表される場合の、-Yとしては、より具体的には、例えば、5-シアノナフタレン-1-イル基、6-シアノナフタレン-1-イル基、7-シアノナフタレン-1-イル基、5-シアノナフタレン-2-イル基、6-シアノナフタレン-2-イル基、7-シアノナフタレン-2-イル基、5-フルオロナフタレン-1-イル基、6-フルオロナフタレン-1-イル基、7-フルオロナフタレン-1-イル基、5-フルオロナフタレン-2-イル基、6-フルオロナフタレン-2-イル基、7-フルオロナフタレン-2-イル基、5-メトキシナフタレン-1-イル基、6-メトキシナフタレン-1-イル基、7-メトキシナフタレン-1-イル基、5-メトキシナフタレン-2-イル基、6-メトキシナ

フタレン-2-イル基、7-メトキシナフタレン-2-イル基、  
 5-ヒドロキシナフタレン-1-イル基、6-ヒドロキシナフタレン-1-イル  
 基、7-ヒドロキシナフタレン-1-イル基、5-ヒドロキシナフタレン-2-  
 イル基、6-ヒドロキシナフタレン-2-イル基、7-ヒドロキシナフタレン-  
 5 2-イル基、5-メチルスルホニルナフタレン-1-イル基、6-メチルスルホ  
 ニルナフタレン-1-イル基、7-メチルスルホニルナフタレン-1-イル基、  
 5-メチルスルホニルナフタレン-2-イル基、6-メチルスルホニルナフタレ  
 ン-2-イル基、7-メチルスルホニルナフタレン-2-イル基、  
 5-トリフルオロメチルナフタレン-1-イル基、6-トリフルオロメチルナフ  
 10 タレン-1-イル基、7-トリフルオロメチルナフタレン-1-イル基、5-ト  
 リフルオロメチルナフタレン-2-イル基、6-トリフルオロメチルナフタレン  
 -2-イル基、7-トリフルオロメチルナフタレン-2-イル基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub> が示す「縮環ヘテロアリール基」とは、ベンゼン環若しくはピリジン環と、  
 酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に  
 15 1乃至3有する5乃至7員の単環とが縮合した双環の基を意味するか、或いは、  
 該双環の基とベンゼン環又はピリジン環とがさらに結合した3環性の基を意味す  
 る。

Q<sub>1</sub> が示す「縮環ヘテロアリール基」としては、例えば、ベンズフラニル基、  
 インドリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベン  
 20 ズイミダゾリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キ  
 ナゾリニル基、シンノリニル基、イミダゾピリジニル基、トリアゾロピリジン基  
 等が挙げられ、これらのうち、ベンズフラニル基、インドリル基、キノリニル基、  
 イソキノリニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、フタラジニ  
 ル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、  
 25 イミダゾピリジニル基、トリアゾロピリジン基が好ましく、キノリニル基、イソ  
 キノリニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、フタラジニル基、  
 ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、イミ  
 ダゾピリジニル基、トリアゾロピリジン基がより好ましい。

Q<sub>1</sub> が「縮環ヘテロアリール基」である場合には、該縮環ヘテロアリール基が

- 有していてもよい置換基としては、前記置換基のうち、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基が好ましく、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、
- 5 低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基がより好ましい。該縮環ヘテロアリール基は、これらの置換基を結合可能な位置に、1又は
- 10 2有していてもよい。

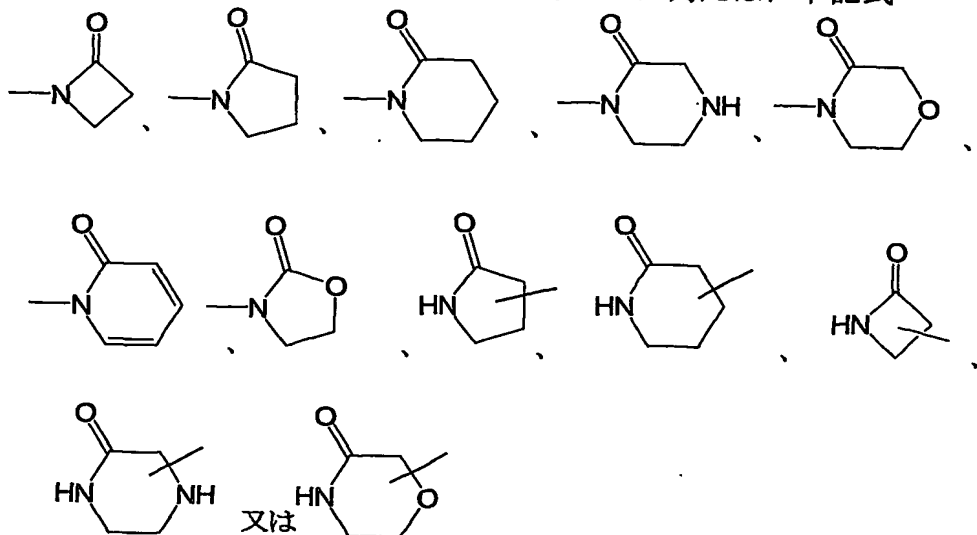
- Q<sub>1</sub> がこれらの置換基で置換されていてもよい「ナフチル基」である場合の、前記式（I V）で表される-Yとしては、より具体的には、例えば、キノリン-3-イル基、キノリン-2-イル基、1H-インドール-6-イル基、1H-インドール-7-イル基、インドリン-2-オン-6-イル基、インドリン-2-オン-7-イル基、1-メチルインドリン-2-オン-6-イル基、1-メチルインドリン-2-オン-7-イル基、1-エチルインドリン-2-オン-6-イル基、1-エチルインドリン-2-オン-7-イル基、1-（ジフルオロメチル）インドリン-2-オン-6-イル基、1-（ジフルオロメチル）インドリン-2-オン-7-イル基、キノリン-8-イル基、キノリン-7-イル基、ジベンゾフラン-3-イル基、ジベンゾチオフェン-3-イル基等が挙げられる。
- 20
- 25

また、Q<sub>1</sub> が直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環内に窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する）、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基である

場合に有していてもよい置換基であって、該置換基が「ラクタム環」である場合のラクタム環とは、環内に、 $-N(R^3)-C(O)-$ で表される基を含む3乃至9員の単環を示し、また、該環中に、炭素-炭素二重結合を1又は2有していてもよい。(ここで、 $R^3$ は水素原子又は低級アルキル基を示す。)

- 5 また、該ラクタム環中の $-N-C(O)-$ を構成する窒素原子以外に、酸素原子若しくは窒素原子を該環内に1又は2有していてもよい。また、 $Q_1$ に結合する該ラクタム環の結合位置は、結合可能な位置であれば、特に限定されることはない。

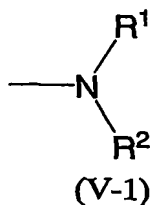
該ラクタム環としては、より具体的には、例えば、下記式



10

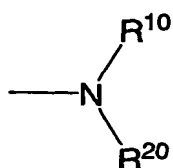
で表される基等が挙げられる。

$Q_1$ が前記式(V-1)



(式中、各記号は前記定義に同じ)で表される基である場合について説明する。

- 15  $Q_1$ は、前記式(V-1)で表される基のうち、式(V-10)



(V-10)

(式中、各記号は前記定義に同じ) で表される基である場合が好ましい。

Q<sub>1</sub> が前記式 (V-1) で表される基である場合の R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示す「炭素数 1 乃至 6 のアルキル基」とは、前記定義と同様の直鎖又は分岐の低級アルキル基  
 5 が挙げられる。該低級アルキル基としては、これらのうち、メチル基、エチル基、  
 プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-  
 ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、  
 イソヘキシル基が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、  
 10 ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、ヘキシ  
 ル基がより好ましい。

以上より、Q<sub>1</sub> が、前記式 (V-1) で表される場合であって、かつ、R<sup>1</sup> 及  
 び R<sup>2</sup> が同一又は異なる、低級アルキル基である場合の、前記式 (IV) で表さ  
 れる -Y としては、より具体的には、例えば、N, N-ジエチルアミノ基、N,  
 15 N-ジプロピルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジブチル  
 アミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシルアミノ基、N, N-  
 ジヘプチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-メチル-N-プ  
 ロピルアミノ基、N-メチル-N-イソプロピルアミノ基、N-メチル-N-ブ  
 チルアミノ基、N-メチル-N-ペンチルアミノ基、N-メチル-N-ヘキシル  
 20 アミノ基、N-メチル-N-ヘプチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミ  
 ノ基、N-エチル-N-イソプロピルアミノ基、N-エチル-N-ブチルアミ  
 ノ基、N-エチル-N-ペンチルアミノ基、N-エチル-N-ヘキシルアミノ基、  
 N-エチル-N-ヘプチルアミノ基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub> が前記式 (V-1) で表される基である場合の R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示す「モノ  
 25 低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義の「モノ低級アルキルカルバモイ  
 ル基」と同意義を示し、これらのうち、メチルカルバモイル基、エチルカルバモ

イル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基が好ましく、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基がより好ましい。

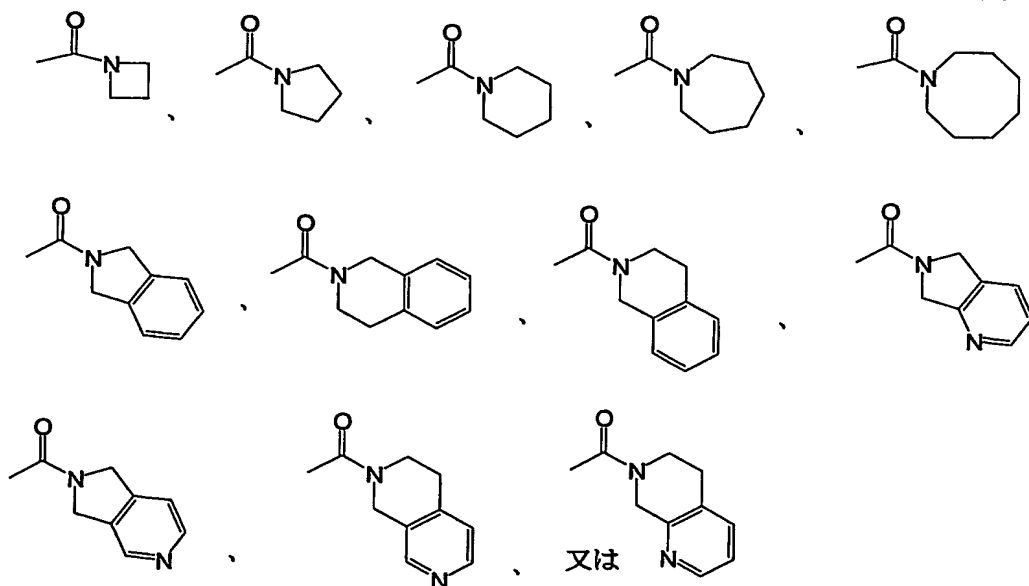
5

Q<sub>1</sub> が前記式 (V-1) で表される基である場合の R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示す「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

10

また、該「ジ低級アルキルカルバモイル基」には、カルバモイル基を構成する窒素原子と該窒素原子に結合した同一又は異なる低級アルキル基が一緒になって、5乃至8員の単環を構成する場合或いは、該単環とベンゼン環若しくはピリジン環と縮合した双環を構成する場合も含み、具体的には、例えば、下記式

15



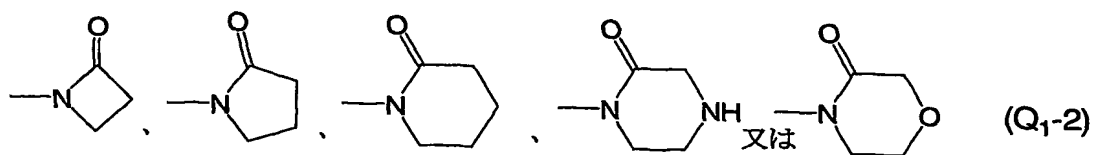
で表される基等を意味する。

Q<sub>1</sub> が、前記式 (V-1) で表される場合の R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が示す「低級アルキル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基」は、同一又は異なってもよい。

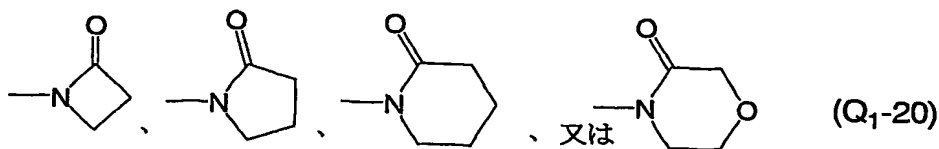
20

- 以上より、 $Q_1$  が、前記式 (V-1) で表される場合であって、かつ、 $R^1$  及び  $R^2$  が同一又は異なる、低級アルキル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基である場合の、前記式 (I V) の  $-Y$  としては、より具体的には、例えば、 $N$ -メチル- $N$ - (ジメチルカルバモイルメチル) アミノ基、 $N$ -メチル- $N$ - (ジメチルカルバモイルエチル) アミノ基、 $N$ -メチル- $N$ - (ジエチルカルバモイルメチル) アミノ基、 $N$ -メチル- $N$ - (ジエチルカルバモイルエチル) アミノ基、 $N$ -メチル- $N$ - (ジメチルカルバモイルメチル) アミノメチル基、 $N$ -メチル- $N$ - (ジメチルカルバモイルエチル) アミノメチル基、 $N$ -メチル- $N$ - (ジメチルカルバモイルメチル) アミノエチル基、 $N$ -メチル- $N$ - (ジエチルカルバモイルメチル) アミノエチル基等が挙げられる。

- $Q_1$  が前記式 (V-1) で表される基である場合であって、かつ、 $R^1$  及び  $R^2$  が互いに隣接する窒素原子と一緒にあって、3乃至9員のラクタム環を形成する場合の該「3乃至9員のラクタム環」とは、環内に、 $-N-C(O)-$  で表される基を含む3乃至9員の基を示し、該ラクタム環中の  $-N-C(O)-$  を構成する窒素原子以外に、酸素原子若しくは窒素原子を該環内に1又は2有していてもよい。該ラクタム環としては、例えば、下記式 ( $Q_1-2$ )



等で表される基が挙げられ、これらのうち、下記式 ( $Q_1-20$ )



- で表される基が好ましい。

- 以上より、 $Q_1$  が、前記式 (V-1) で表される場合であって、かつ、 $R^1$  及び  $R^2$  が同一又は異なる、低級アルキカルバモイル基である場合の、前記式 (I V) の  $-Y$  としては、より具体的には、例えば、1H-ピリジン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-1-イル基、ピペリジン-2-オン-1-イル基、ホモピペリジン-2-オン-1-イル基、ヘプタメチレンイミン-2-オン



ー1-イル基、モルホリンー2-オンー1-イル基、ホモモルホリンー2-オンー1-イル基、1H-ピリジンー2-オンー1-イルメチル基、ピロリジンー2-オンー1-イルメチル基、ピペリジンー2-オンー1-イルメチル基、ホモピペリジンー2-オンー1-イルメチル基、ヘプタメチレンイミンー2-オンー1-イルメチル基、モルホリンー2-オンー1-イルメチル基、ホモモルホリンー2-オンー1-イルメチル基、1H-ピリジンー2-オンー1-イル基、ピロリジンー2-オンー1-イル基、ピペリジンー2-オンー1-イルエチル基、ホモピペリジンー2-オンー1-イルエチル基、ヘプタメチレンイミンー2-オンー1-イルエチル基、モルホリンー2-オンー1-イルエチル基、ホモモルホリンー2-オンー1-イルエチル基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub> が前記式 (V-1) で表される基である場合であって、かつ、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が互いに隣接する窒素原子と一緒にあって、炭素数3乃至8のヘテロ環を形成する場合の該「炭素数3乃至8のヘテロ環」とは、該ヘテロ環の構成原子として、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する、3乃至8員のヘテロ環を意味し、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、ヘプタメチレンイミニル基、モルホリニル基、ホモモルホリニル基等が挙げられ、これらのうち、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、ヘプタメチレンイミニル基、モルホリニル基、ホモモルホリニル基が好ましい。

以上より、Q<sub>1</sub> が、前記式 (V-1) で表される場合であって、かつ、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が互いに隣接する窒素原子と一緒にあって、炭素数3乃至8のヘテロ環（該環の構成原子として、窒素原子又は酸素原子を1又は2有する）である場合の、前記式 (IV) の-Yとしては、より具体的には、例えば、モルホリンー1-イル基、ホモモルホリンー1-イル基、モルホリンー1-イルメチル基、ホモモルホリンー1-イルメチル基、2-（モルホリンー1-イル）エチル基、2-（ホモモルホリンー1-イル）エチル基、3-（モルホリンー1-イル）プロピル基、3-（ホモモルホリンー1-イル）プロピル基等が挙げられる。

Q<sub>1</sub> が前記式 (V-1) で表される基である場合であって、かつ、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が互いに隣接する窒素原子と一緒にあって5員のヘテロアリール基を形成する場合の該「5員のヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から

なる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって、環内に1乃至4有する5員の単環を意味し、例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基等が挙げられ、これらのうち、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾールが好ましく、ピラゾール、トリアゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾールがより好ましい。

以上より、 $Q_1$  が、前記式 (V-1) で表される場合であって、かつ、 $R^1$  及び  $R^2$  が互いに隣接する窒素原子と一緒にあって、5員のヘテロアリール環である場合の、前記式 (I V) の-Yとしては、より具体的には、例えば、ピラゾール-1-イル基、3-フェニルピラゾール-1-イル基、4-フェニルピラゾール-1-イル基、5-フェニルピラゾール-1-イル基、トリアゾール-1-イル基、テトラゾール-1-イル基、ピラゾール-1-イルメチル基、トリアゾール-1-イルメチル基、テトラゾール-1-イルメチル基、2-(ピラゾール-1-イル)エチル基、2-(トリアゾール-1-イル)エチル基、2-(テトラゾール-1-イル)エチル基等が挙げられる。

$Q_1$  が、前記式 (V-1) で表される場合であって、かつ、 $R^1$  及び  $R^2$  が互いに隣接する窒素原子と一緒にあって、縮環ヘテロアリール基である場合の、前記式 (I V) の-Yとしては、より具体的には、例えば、ベンズイミダゾール-1-イル基、6-シアノベンズイミダゾール-1-イル基、7-シアノベンズイミダゾール-1-イル基、6-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール-1-イル基、7-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール-1-イル基、6-フェニルベンズイミダゾール-1-イル基、7-フェニルベンズイミダゾール-1-イル基、ベンゾトリアゾール-1-イル基、ベンゾトリアゾール-2-イル基、イミダゾ[1, 2, a]ピリジン-6-イル基、ベンズイミダゾール-1-イルメチル基、ベンゾトリアゾール-1-イルメチル基、ベンゾトリアゾール-2-イルメチル基、イミダゾ[1, 2, a]ピリジン-6-イルメチル基、2-(ベンズイミダゾール-1-イル)エチル基、2-(ベンゾトリアゾール-1-イル)エチル基、2-(ベンゾトリアゾール-2-イル)エチル基、2-(イミダゾ[1, 2, a]ピリジン-6-イル)エチル基等が挙げられる。

本発明に係る化合物 (I) としては、より具体的には、例えば、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジン、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)-5-(4-カルバモイルフェニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジン、2-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジン、2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジン、2-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(ピロリジン-1-イルカルボニル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(ジメチルカルバモイル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(モルホリン-4-イルカルボニル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(フェノキシ) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(3-キノリニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{5-インドリル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1H-ピリジン-2-オン-1-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ピペリジン-2-オン-1-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(8-キノリニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-フェニル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリ

- ジン-4-イルオキシ)-5-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリミジン、  
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-クロロフ  
エニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)  
-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペン  
5 チルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジン、2  
-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-メトキシフ  
エニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)  
-5-(ジベンゾフラン-4-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピ  
ペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-シクロペンチルオキシピリジン-5-  
10 イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-  
5-(1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペ  
ンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-シクロペンチル-1H-ピリ  
ジン-2-オン-3-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン  
-4-イルオキシ)-5-{2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピリジン  
15 -5-イル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキ  
シ)-5-(2-シアノ-5-テニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチル  
ピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(モルホリン-3-オン-4-イル)  
フェニル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)  
-5-{4-(2-オキサゾリジノン-3-イル)フェニル}ピリミジン、2-  
20 (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-メチルピリジ  
ン-5-イル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオ  
キシ)-5-(2-フルオロピリジン-5-イル)ピリミジン、2-(1-シク  
ロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(1H-ピリジン-2-  
オン-1-イル)フェニル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン  
25 -4-イルオキシ)-5-{4-(メチルスルフォニル)フェニル}ピリミジン、  
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-アセチル  
フェニル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)  
-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペ  
ンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(2-ヒドロキシ-2-プロ

- ピル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル  
 オキシ)-5-(2-エチルピリジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シク  
 ロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピラジ  
 ン、5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-2-(4-シア  
 5 ノフェニル) ピリジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)  
 -5-(4-シアノフェニル) ピリダジン、2-(1-シクロペンチルピペリジ  
 ン-4-イルオキシ)-5-(ピペリジン-1-イルカルボニル) ピリミジン、  
 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ピペリジン-  
 1-イルメチル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン  
 10 -4-イルオキシ)-5-(4-フェニルピペラジン-1-イルメチル) ピリミ  
 ジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-シ  
 アノピリミジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジ  
 ン-4-イルオキシ)-5-(1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、  
 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-  
 15 1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチル  
 ピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-ジフルオロメトキシピリジン-4-  
 イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-  
 5-(1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジ  
 ン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(N  
 20 -メチル-N-メトキシカルボニルアミノ) フェニル} ピリミジン、2-(1-  
 シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-エチル-1H-ピリ  
 ジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジ  
 ン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)  
 ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1  
 25 -エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シク  
 ロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-メチルイミダゾ[1, 2,  
 a]ピリジン-6-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4  
 -イルオキシ)-5-(2-カルバモイルピリジン-5-イル) ピリミジン、2  
 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2, 2-

- ジフルオロエチル) - 1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリミジン、2-  
(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5- (1, 2, 4-トリ  
アゾロ[4, 3, a]ピリジン-7-イル) ピリミジン、2- (1-シクロペンチ  
ルピペリジン-4-イルオキシ) - 5- (1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3, a]  
5 ピリジン-6-イル) ピリミジン、2- (1-シクロペンチルピペリジン-4-  
イルオキシ) - 5- (1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリ  
ジン、2- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5- (1-ジ  
フルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2- (1-  
シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5- (1-ジフルオロメチル-1  
10 H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2- (1-シクロブチルピペ  
リジン-4-イルオキシ) - 5- (1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-  
イル) ピリジン、2- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-  
- {1- (2-フルオロエチル) - 1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリ  
ミジン、2- (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5- {1-  
15 (2-フルオロエチル) - 1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリミジン、  
2- (1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ) - 5- (1-メチル-1  
H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2- (1-シクロブチルピペリ  
ジン-4-イルオキシ) - 5- {1- (2-フルオロエチル) - 1H-ピリジン  
- 2-オン-5-イル} ピリジン、2- (1-シクロブチルピペリジン-4-イ  
20 ルオキシ) - 5- {1- (2-フルオロエトキシ-1H-ピリジン-2-オン-  
5-イル) ピリジン、2- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) -  
5- {1- (2-フルオロエチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリ  
ジン、2- (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5- (3-クロ  
ロ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2- (1-  
25 シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5- (1-エチル-1H-ピリジ  
ン-2-オン-5-イル) ピリジン、2- (1-イソプロピルピペリジン-4-  
イルオキシ) - 5- (1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリ  
ジン等の化合物が挙げられる。

本発明に係る化合物 (I) は、ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はイン

パースアゴニストとしての作用を有する。

ここで、「ヒスタミン受容体H<sub>3</sub>インパースアゴニスト」とは、ヒスタミン受容体H<sub>3</sub>アゴニストと比べて、完全に又は一部逆の作用を有する受容体結合性基質で、ヒスタミン受容体H<sub>3</sub>の有する恒常的な活性を抑制するリガンドを意味する。

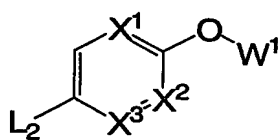
以下に本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

本発明に係る化合物(I)は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って容易に製造することができる。なお、本発明に係る化合物(I)は、通常の液相における合成法のみならず、近年発達が目覚ましい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造することができる。

本発明に係る化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

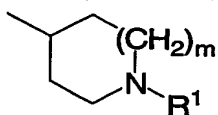
#### 製造法1

一般式(VI)



(VI)

[式中、W<sup>1</sup>は下記式(II-1)]



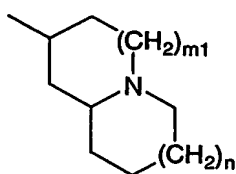
(II-1)

(ここにおいて、mは0乃至3の整数を示し、R<sup>1</sup>は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルボニル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される

基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基（ただし、メチル基は除く）、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、アラルキル基又は炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する）で表される基、又はRの有する置換基に適宜保護基を導入した基を示す）

5 で表される基を意味するか、或いは

式 (III)

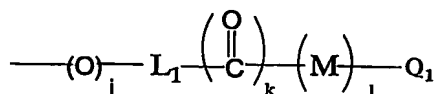


(III)

（ここにおいて、 $m_1$  は0乃至3の整数を示し、 $n$ は0乃至2の整数を示す）で表される基を示し、 $L_3$  は脱離基を示す] で表される化合物と一般式 (XI)

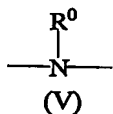
10 **Met—Y<sup>1p</sup>** (XI)

[式中、Metは一般的な有機金属原子を示し、Y<sup>1p</sup> は、式 (IV)



(IV)

（ここにおいて、 $j$ 、 $k$ 又は $l$ は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 $L_1$  は炭素数1乃至4の低級アルキレン基又は単結合を示し、 $M$ は酸素原子又は式 (V)



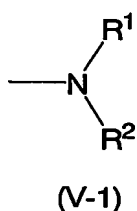
15 (V)

（ここにおいて、 $R^0$  は、炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す）で表される基を示し、 $Q_1$  は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、

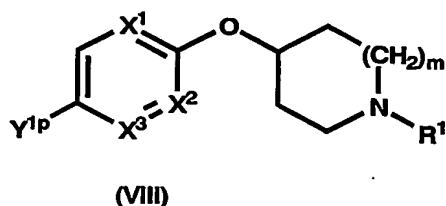
20 低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリ



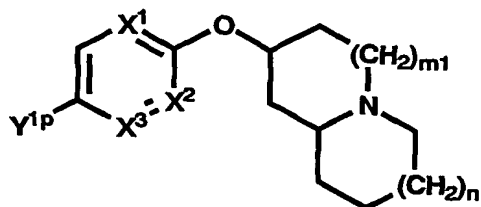
- フルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、炭素数3乃至8のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、
- 5 窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する)、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基、又は $Q_1$ の有する置換基に必要な応じて、保護基を導入した $Q_1$ に相応する基を示すか、或いは式(V-1)



- (ここにおいて、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基又はモノ
- 10 若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示すか、或いは、 $R^1$  及び  $R^2$  は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する)、5員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す)で表される基を示すか、又は-Yの有する置換基に必要な応じて、保護基を導入した-Yに
- 15 相応する基を示す。)で表される化合物とを触媒存在下、反応させ、一般式(V I I I)

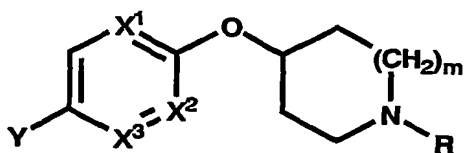


[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R^1$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する]で表される化合物、あるいは、一般式(I X)



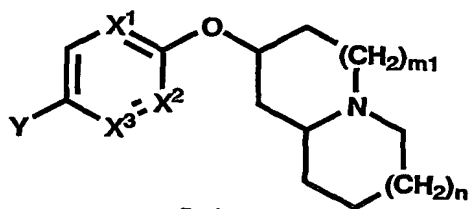
(IX)

〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$ 及び $Y^{1p}$ は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式 (I-2)



(I-2)

- 5 〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物、あるいは、一般式 (I-3)



(I-3)

〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物を製造することができる。

- 10 Me tの一般的な有機金属原子とは、クロスカップリング反応に一般的に用いられる有機金属原子を意味し、例えばリチウム、ホウ素、珪素、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、スズ等、より好ましくはホウ素、亜鉛、スズ等が挙げられ、具体的な使用形態としては、例えばホウ素はホウ酸又はホウ酸エステル等が、亜鉛は塩化亜鉛、臭化亜鉛又はヨウ化亜鉛等が、スズはトリ低級アルキルスズ等が
- 15 挙げられる。

$L_2$ で表される脱離基としては、前記式 (VI) と (VII) との反応において、脱離する機能を有するものであればいかなるものでもよいが、 $Y^{1p}$ としては、より具体的には、例えば、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の

有機スルホニル基又はメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

式(VI)で表される化合物と一般式(VII)で表される化合物との反応は、  
5 通常、化合物(X)の1モルに対して、化合物(VII)を0.5モル乃至5モル、好ましくは0.7モル乃至3モル用いて行われる。

反応で用いられる触媒としては、例えば銅、ニッケル、パラジウム等のクロスカップリング反応で一般的に用いられる遷移金属が挙げられ、より具体的には、  
10 テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、パラジウム(II)アセテート、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド等が好ましい。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば水、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、ジメトキシエタン、  
15 テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等又はその混合溶媒等が好適である。

反応温度は、通常、室温乃至反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20℃乃至200℃である。

反応時間は、通常、30分間乃至7日間、好ましくは3時間乃至2日間である。

20 また上記反応は、塩基の存在下行うことが好ましく、当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基が挙げられる。

当該塩基の使用量としては、通常、一般式(VI)で表される化合物1モルに対して、当該塩基を0.5モル乃至5モル、好ましくは0.7モル乃至3モル用いて行われる。  
25

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、本発明に係る化合物(I-2)又は(I-3)の化合物を製造することができる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-2) 又は (I-3) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再結晶、再沈殿、溶媒抽出、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

5 前記式 (V I)、(V I I)、(I X) 又は (X) で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、公知の方法若しくはそれに準じる方法、又は実施例・参考例に記載する方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

10 上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、イミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、イミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基若しくはイミノ基の保護基、ヒドロキシ基の保護基、カルボキシル基の保護基又はオキソ基若しくはカルボニル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。保護基の導入・および除去方法については、前記プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシスに記載の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、行うことができる。

「アミノ基若しくはイミノ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピパロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基等の低級アルキルス

ルホニル基等；例えばベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等が挙げられ、特にアセチル基、ベンゾイル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、メチルスルホニル基等が好ましい。

- 5 「ヒドロキシ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピ  
10 ラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒ  
15 ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

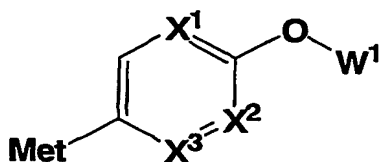
- 「カルボキシ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基；例えば2-プロペニル基等の低級アルケニル基；例えば  
20 ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

- 「オキソ基又はカルボニル基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばエチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

本発明に係る化合物は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。

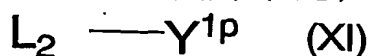
## 製造法2

### 一般式 (X)

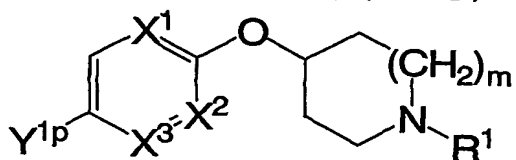


(X)

〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $W^1$  及び  $Met$  は前記の意味を有する〕で表される化合物と一般式 (XI)

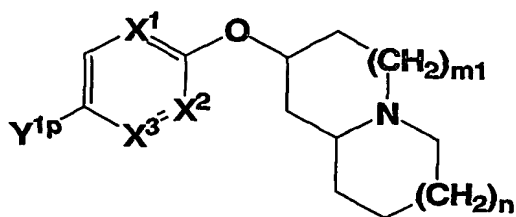


- 5 〔式中、 $L_2$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する〕で表される化合物とを触媒存在下、反応させ、一般式 (XII)



(XII)

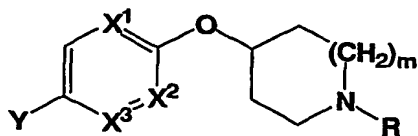
〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R^1$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する〕で表される化合物、あるいは、一般式 (XIII)



(XIII)

10

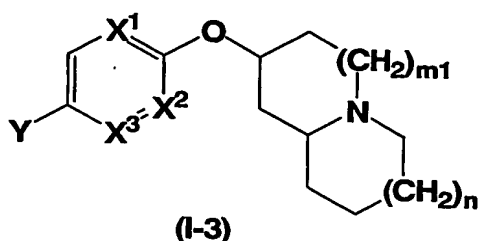
〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式 (I-2)



(I-2)

〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R$  及び  $Y$  は前記の意味を有する〕で表される化合物、あるいは、一般式 (I-3)

- 15 物、あるいは、一般式 (I-3)



〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物を製造することができる。

- 式 (I X) で表される化合物と一般式 (X) で表される化合物との反応は、通常、  
 5 化合物 (I X) の 1 モルに対して、化合物 (X) を 0.5 モル乃至 5 モル、好ましくは 0.7 モル乃至 3 モル用いて行われる。

- 反応で用いられる触媒としては、例えば銅、ニッケル、パラジウム等のクロス  
 カップリング反応で一般的に用いられる遷移金属が挙げられ、より具体的には、  
 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、パラジウム (II)  
 10 アセテート、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、[1,  
 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリ  
 ド等が好ましい。

- 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば水、  
 ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、ジメトキシエタ  
 15 ン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等又はその混合溶  
 媒等が好適である。

反応温度は、通常、室温乃至反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 20℃乃至  
 200℃である。

反応時間は、通常、30 分間乃至 7 日間、好ましくは 3 時間乃至 2 日間である。

- 20 また上記反応は、塩基の存在下行うことが好ましく、当該塩基としては、例え  
 ば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、  
 炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピル  
 エチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

- 当該塩基の使用量としては、通常、一般式 (I X) で表される化合物 1 モルに  
 25 対して、当該塩基を 0.5 モル乃至 5 モル、好ましくは 0.7 モル乃至 3 モル用  
 いて行われる。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、本発明に係る化合物を製造することができる。

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法に準じて行うことができる。

一般式 (X) で表される化合物は、公知の方法若しくはそれに準じる方法、又は実施例・参考例に記載する方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

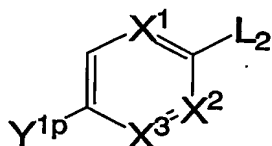
一般式 (X) で表される化合物は、

- 1) 一般式 (V I) で表される化合物と低級アルキル金属との反応、
  - 2) 一般式 (V I) で表される化合物と低級アルキル金属と反応した後、金属ハライド若しくはエステルとの反応、
  - 又は
  - 3) 一般式 (V I) で表される化合物と触媒存在下、例えば、ビス (トリ低級アルキルスズ) 若しくは、ビス (ボロン酸エステル) との反応
- により製造することができる。

また、本発明に係る化合物は、以下の方法によっても製造することができる。

### 製造法 3

一般式 (X I V)

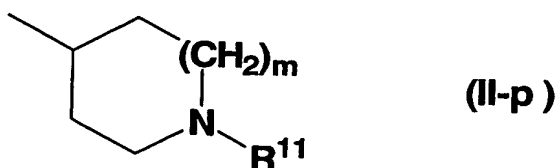


(XIV)

[式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物と、一般式 (X V)

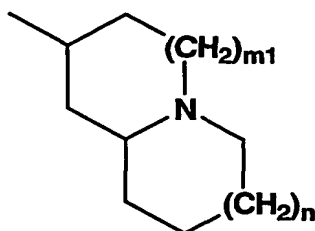


[式中、W<sup>1</sup> は下記式 (I I—p)]



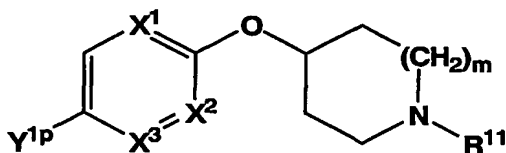


(ここにおいて、 $R^{11}$  は、 $R^1$  又はアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す) で表される基を示すか、或いは、式 (III)



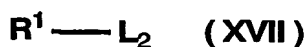
(III)

(ここにおいて、各記号は前記と同意義を示す) で表される基を示す] で表される化合物又はその塩と反応させ、一般式 (XVI)

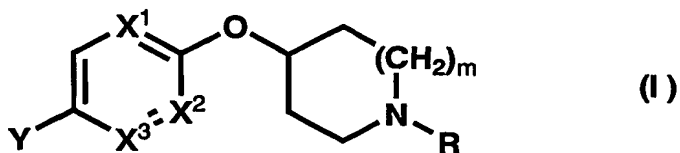


(XVI)

[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $Y^{1p}$ 、 $m$ 及び $R^{11}$  は前記の意味を有する] で表される化合物とし、当該化合物と $R^{11}$  がアミノ基の保護基を有する場合には、当該アミノ保護基を除去した後、 $R^1$  に相応する前駆体アルデヒド、ケトン若しくは一般式 (XVII)



[式中、各記号は、前記と同意義を示す] で表される化合物とを反応させ、必要に応じて保護基を除去することにより、本発明に係る化合物 (I)



(I)

[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物を製造することができる。

本発明に係る化合物である一般式 (I)、(I-2) 又は (I-3) の化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー

一等を例示できる。

これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

- 5 本発明に係るヘテロアリールオキシ含窒素飽和ヘテロ環誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、前記式 (I) で表される化合物は常法に従って、製造することができる。当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。
- 10 また、塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。
- 15 次に本発明に係る式 (I) で表される化合物が示す医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例において証明される。

#### 薬理試験例 1 (ヒスタミンアナログ結合阻害試験)

- 25 ヒトヒスタミン3受容体をコードするcDNA配列〔国際特許出願WO00/39164号明細書参照〕を、発現ベクターpCR2.1、pEF1x (インビトロジェン社製) 及びpCI-neo (プロメガ社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national academy of sciences of the united sta

tes of America)、84巻、7413頁(1987年)参照]を用いて宿主細胞、HEK293及びCHO-K1(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)にトランスフェクトし、ヒスタミン3受容体発現細胞を得た。

- 5 ヒスタミン3受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び20,000cpmの $[^3\text{H}]$ N- $\alpha$ -methylhistamine(NEN社製)とともに、アッセイ緩衝液(50mM Tris緩衝液、pH7.4)中で25℃、2時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/Cにて濾過した。50mM Tris緩衝液、pH7.4にて洗浄後、グラスフィルター
- 10 上の放射活性を求めた。非特異的結合は10 $\mu\text{M}$  thioperamide(SIGAM社製)存在下で測定し、特異的N- $\alpha$ -methylhistamine結合に対する被検化合物の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を求めた(モレキュラー・ファーマコロジー(Molecular Pharmacology)、55巻、1101頁(1999年)参照)。その結果、実施例1の化合物のIC
- 15 <sub>50</sub>値は15nMであった。

#### 薬理試験例2(ヒスタミンアナログ結合阻害試験)

- ヒスタミン3受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物、20nMのR-methylhistamine(ヒスタミンアナログ、シグマ社製)、10 $\mu\text{M}$  GDP(グアニンヌクレオチド三リン酸、シグマ社製)、200pM
- 20  $[^{35}\text{S}]$ GTP $\gamma$ S(グアニンヌクレオチド三リン酸アナログ、アマシャム社製)、SPA樹脂(Wheat germ agglutinin SPA beads、アマシャム社製)とともに、アッセイ緩衝液(50mMトリス緩衝液、100mM NaCl, 5mM MgCl<sub>2</sub>, pH7.4)中で96ウェルオペティプレート(パッカー社)において、25℃、3時間インキュベーションし、3,0
- 25 00rpmで遠心後、トップカウント(パッカー社)にて活性を求めた。非特異的結合は10 $\mu\text{M}$  GTP $\gamma$ S(シグマ社製)存在下で測定し、特異的 $[^{35}\text{S}]$ GTP $\gamma$ S結合に対する被検化合物の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を求めた[ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(British Journal of Pharmacology)、135巻、383頁(2002年)]

参照]。その結果を以下の表に示す。

実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例1	1.9
実施例11	1.2
実施例23	1.4
実施例37	1.3
実施例60	1.2
実施例65	0.45
実施例68	1.4

- 5 上記のとおり、本発明の化合物はヒスタミン3受容体に対するN- $\alpha$ -methyl histamine (ヒスタミンアナログ) の結合を強力に阻害した。

薬理試験例3 (ヒスタミン3受容体選択的アゴニストであるR- $\alpha$ -methyl histamine によって誘発される飲水行動に対する拮抗試験)

- 10 ケタミン・キシラジン麻酔下 (74及び11mg/kg腹腔内単回投与)、雄性SDラット (7-10週齢、200-300 g) の第3脳室に脳定位固定装置を用いて慢性ガイドカニューレ (26ゲージ、長さ11mm) を挿入、歯科用レジンで固定した。ガイドカニューレの先端の位置はbregmaより後方2.2 mm、正中線上、頭蓋骨表面より深さ8 mmとした。約1週間の回復期間
- 15 の後、R- $\alpha$ -methyl histamine (0.3  $\mu$ g/1  $\mu$ L/head, 30 % propylene glycol 液) を第3脳室内に投与した。0.5 %メチルセルロース水溶液に懸濁した被験化合物をR- $\alpha$ -methyl histamine投与の2時間前に経口投与し、R- $\alpha$ -methyl histamine投与後1時間の飲水量を測定した。
- 20 その結果、本発明の化合物は第3脳室内に投与したR- $\alpha$ -methyl histamineによる飲水量の増加を10mg/kgで有意に抑制した。

薬理試験例4 (体内動態試験)

一晩絶食したSD系雄性ラット（7-10週齢、200-400g）に被験化合物を経口又は静脈内投与し、所定の時間にヘパリナイズドキャピラリーを用い、尾静脈から約100 $\mu$ Lを採血した。血液を遠心分離（4℃、6000回転、10分間）して血漿を得た。血漿に3倍量のエタノール（内部標準物質を含む）を添加、攪拌し、-20℃にて20分間放置した後、遠心分離（4℃、10,000回転、10分間）した。上清をLC/MS/MSにて分析し、相対検量線法により血漿中濃度を定量した。

その結果、実施例1の化合物は生物学的利用率53%、血中半減期5.3時間であった。

10

#### 薬理試験例5（脳/脳脊髄液移行性試験）

SD系雄性ラット（7-10週齢、200-400g）に被験化合物を経口又は静脈内投与し、所定の時間にエーテル麻酔下、腹部大動脈よりヘパリン処理注射筒を用いて全採血した。その後頭部皮膚を切開し、歯科用30G針を頸椎間に刺し入れ、更にくも膜下腔まで挿入した。歯科用30G針に接続されたチューブを通し1mL注射筒に50-100 $\mu$ Lの脳脊髄液を採取した後、脳を摘出した。血液試料を遠心分離（4℃、6000回転、10分間）して得た血漿に3倍量のエタノール（内部標準物質を含む）を加えて攪拌した。脳試料は2mLの水を加えホモジナイズし、その一部をとり3倍量のエタノール（内部標準物質を含む）を加え攪拌した。脳脊髄液は3倍量のエタノール（内部標準物質を含む）を加え攪拌した。以上のサンプルを-20℃にて20分間放置した後、遠心分離（4℃、12,000g、10分間）し、上清をLC/MS/MSにて分析し、相対検量線法により血漿中、脳内、及び脳脊髄液内濃度を定量した。

その結果、実施例1の化合物は、経口投与（10mg/kg）後2時間に脳内濃度6.18nmol/g、脳脊髄液内濃度0.128 $\mu$ M、血漿中濃度0.54 $\mu$ Mを示した。

一般式（I）で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、これを用いた肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例え

- ば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患、
- 5 例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中樞及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤を提供する
- 10 ことを目的とする。

- 本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、
- 15 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、
- 20 リビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

- これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させても
- 25

よく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤 1. 0 ~ 1 0 0 重量%、好ましくは 1. 0 ~ 6 0 重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

- 5      本発明化合物は代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用な他剤と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。したがって、本発明は同時の又は時間が異なる投与の全てを含むと解釈すべきであり、本発明における投与はそのように解釈すべきである。本発明化合物と
- 10   代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用な他剤との組み合わせの範囲には、原則として代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用ないかなる医薬製剤との組み合わせも包含される。

- 本発明の化合物は、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤（以下、「併用用薬剤」という。）と組み合わせて使用することができる。かかる薬剤は、前記疾病の予防又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を 1 又は 2 以上の併用用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用用薬剤とを、投与
- 15   対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差をおいて投与してもよい。

- 併用用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用用薬剤と
- 25   が組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合

物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

本発明で用いられる併用用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「高脂血症治療薬」、「高血圧治療薬」、「抗肥満薬」等が挙げられる。これらの併用用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

10 上記「糖尿病治療薬」としては、例えば1) グリダゾン類 (glitazones) [例えばシグリダゾン (ciglitazone)、ダルグリダゾン (darglitazone)、エングリダゾン (englitazone)、イサグリダゾン (isaglitazone) (MCC-555) 等]、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリダゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、LY-300512等のPPAR $\gamma$ アゴニスト；2) メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (phenformin)等のピグアナイド剤；3) プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤；  
15 4) アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリブリド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、グリクラジド (gliclazide)、グリペンジド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、  
20 トラザミド、トルブタミド等のスルホニルウレア；5) レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide)等のメグリチニド (meglitinides) 類；6) アカルボース (acarbose)、アジポシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、エミグリテート (emiglitate)、ミグリトー



ル (miglitol)、ボグリボース (voglibose)、プラジミシン  
-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン (salbostatin)、  
CKD-711、MDL-25, 673、MDL-73, 945、MOR14等  
の $\alpha$ -グルコシドヒドロキシラーゼ阻害薬；7) テンダミスタット (tenda  
5 mistat)、トレスタチン (trestatin)、A13688等の $\alpha$ -  
アミラーゼ阻害剤；8) リノグリリド (linoglriride)、A-416  
6等のインスリン分泌促進剤；9) クロモキシル (clomoxir)、エトモ  
キシル (etomoxir) 等の脂肪酸酸化抑制剤；10) ミダグリゾール (m  
idaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグリ  
10 ドール (deriglidole)、イダゾキサン (idazoxan)、エラ  
ロキサン (earoxan)、フルパロキサン (fluparoxan) 等のA  
2アンタゴニスト；11) ビオタ (biota)、LP-100、ノバラピド、  
insulin detemir、insulin lispro、insul  
in glargine、インスリン亜鉛、Lys-Pro-インスリン、GL  
15 P-1 (73-7)、GLP1アミド (7-36) 等のインスリンまたはインス  
リンミメティックス；12) JT-501、ファルグリタゾール (fargli  
tazar) 等の非チアゾリジンジオン；13) CLX-0940、GW-15  
36、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、  
LR-90及びSB219994等のPPAR $\alpha/\gamma$ 双アゴニスト等が挙げられ  
20 る。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、1) コレステリルアミン、コレセ  
ヴェレム (colesevelam)、コレステポール (colestipol)、  
交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid登録商  
標、LoCholest登録商標、Questran登録商標等の胆汁酸吸収促  
25 進剤；2) アトルバスタチン (atorvastatin)、イタバスタチン (i  
tavastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、ロバス  
タチン (lovastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、  
リバスタチン (rivastatin)、ロスバスタチン (rosuvasta  
tin)、シンバスタチン (simvastatin)、ZD-4522等のH

MG-CoA還元酵素阻害薬；3) HMG-CoA合成阻害剤；4) スナトール  
エステル、 $\beta$ -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ (ezetimibe) 等のコレステロール吸収阻害剤；5) アバシミベ (avasimibe)、エフルシミベ (eflucimibe)、KY-505、SMP-70  
5 9等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素阻害剤；6) JTT  
705、トルセトラピブ (torcetrapib)、CP.532632、BA  
Y-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤；7) ス  
クワレン合成阻害剤、8) プロブコール等の抗酸化剤、9) ベクロフィブラート、  
ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラー  
10 ト、フェノフィブラート、ジェンカベン (gemcabene)、ジェンフィブ  
ロジル (gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、L  
Y-518674、フィブリック酸誘導体 (例えばAtromid登録商標、L  
opid登録商標、Tricor登録商標等) 等のPPAR $\alpha$ アゴニスト；10)  
GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴニスト；1  
15 1) GW3965、T9013137、XTCO-179628等のLXRレセ  
プターアゴニスト；12) ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤；13) レ  
ニン-アンジオテンシン系阻害剤；14) ミクロゾーム性トリグリセリド輸送阻  
害剤；15) BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、  
AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤；16) GW501516、GW590  
20 735等のPPAR $\delta$ アゴニスト；17) トリグリセリド合成阻害剤；18) L  
AB687、CP346086等のMTTP阻害剤；19) 低密度リポプロテイン  
；20) スクワレンエポキシダーゼ阻害剤；21) 血小板凝集阻害剤；22)  
MK-591等の5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤；等が挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えば1) クロロチアリドン、クロロチアジ  
25 ド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド (indap  
amide)、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系；ブメタニド (bumetanide)、エサクリニク酸 (ethacrynic acid)、フロセ  
ミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリウムテレノ等のナトリウム系、  
スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿

剤；2) アセブトロール (acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール (betaxolol)、ベバントロール (bevantolol)、ビソプロロール (bisoprolol)、ボピンドロール (bopindolol)、カルテオロール (carteolol)、カルベジロール (carvedilol)、セリプロロール (celiprolol)、エスモロール (esmolol)、インデノロール (indenolol)、メタプロロール (metaprolol)、ナドロール (nadolol)、ネビボロール (nebivolol)、ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール (tertatolol)、チリソロール (tilisolol)、チモロール等の $\beta$ -アドレナリンブロッカー；3) アムロジピン (amlodipine)、アラニジピン (aranidipine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、バルニジピン (barnidipine)、ベニジピン (benidipine)、ベプリジル (bepriidil)、シナルジピン (cinaldipine)、クレビジピン (clevi  
5 dipine)、ジルチアゼム (diltiazem)、エホニジピン (efonidipine)、フェロジピン (felodipine)、ガロパミル (gallopamil)、イスラジピン (isradipine)、ラシジピン (lacidipine)、レミルジピン (lemildipine)、レルカニジ  
15 ピン (lercanidipine)、ニカルジピン (nicardipine)、ジフェニピン (nifedipine)、ニルヴァジピン (nilvadipine)、ニモデピン (nimodepine)、シソルジピン (nisoldipine)、ニトレジピン (nitrendipine)、マニジピン (manidipine)、プラニジピン (pranidipine)、バラパミル (verapamil) 等のカルシウムチャンネルブロッカー；4) ベナゼプリル、  
25 カプトプリル、シラザプリル (cilazapril)、デラプリル (delapril)、エナラプリル、フォシノプリル (fosinopril)、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril)、キナプリル (quinapril)、キナプリラット (quinapril)、ラミプリル (ramipril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドロブ

- リル (perindopri)、カニプリル (quanipril)、スピラ  
プリル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トラ  
ンドラプリル (trandolapril)、ゾフェノプリル (zofenop  
ril) 等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬；5) オマパトリラット (oma  
patrilat)、カドキサトリル (cadoxatriol)、エカドトリル、  
5 フォシドトリル (fosidotril)、サンパトリラット (sampa  
trilat)、AVE7688、ER4030等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤；  
6) テゾセンタン (tezosentan)、A308165、YM62899  
等のエンドセリンアンタゴニスト；7) ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジ  
10 ル、ニコチニルアルコール等の血管拡張剤；8) カンデサルタン、エプロサルタ  
ン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン (pratosartan)、  
タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン (telmisart  
an)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828K、RNH6270等  
のアンジオテンシンII拮抗薬；9) ニブラジロール、アロチノロール、アモス  
15 ラロール等の $\alpha/\beta$ アドレナリンブロッカー；10) テラゾシン、ウラピジル (u  
rapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナ  
フトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010等の $\alpha_1$ ブロッカー；  
11) ロフェキシジン (lofexidine)、チアメニジン (tiamen  
idine)、モキシソニジン (moxonidine)、リレメニジン (ril  
20 menidine)、グアノベン (guanobenz) 等の $\alpha_2$ アゴニスト；  
12) アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

上記「抗肥満薬」としては、例えば1) パロセチン (paroxetine)、  
フルオキセチン (fluoxetine)、フェンフルラミン (fenflur  
amine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (s  
25 ertraline)、イミプラミン等の5HT (セロトニン) トランスポー  
ター阻害剤；2) GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsup  
ram)、ノミフェンシン等のノルエピネフリントランスポーター阻害剤；3)  
リモナパント (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (S  
anofi Synthelabo)、BAY-65-2520 (バイエル)、

SLV-319 (ソルベイ)、その他USP 5, 532, 237, USP 4, 973, 587, USP 5, 013, 837, USP 5, 081, 122, USP 5, 112, 820, USP 5, 292, 736, USP 5, 624, 941, USP 6, 028, 084, WO 96/33159, WO 98/33765, WO 98/43636, WO 98/43635, WO 01/09120, WO 01/96330, WO 98/31227, WO 98/41519, WO 98/37061, WO 00/10967, WO 00/10968, WO 97/29079, WO 99/02499, WO 01/58869, WO 02/076949, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 03/006007, WO 03/007887及びEP-658546に開示化合物等のカンナビノイド1受容体1 (CB-1) アンタゴニスト/インバースアゴニスト; 4) WO 01/87355, WO 02/08250等を開示化合物等のグレリンアンタゴニスト; 5) チオペラミド、3-(1Hイミダゾール-4-イル) プロピル N-(ペンテニル) カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395, A331440, WO 02/15905に開示化合物、O-[3-(1H-イミダゾール-4-イル) プロパノール] カーバメート、ピペラジン含有H3受容体アンタゴニスト (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導体 (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換N-フェニルカーバメート (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000))、プロキシフェン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000)) 等のヒスタミン (H3) アンタゴニスト/インバースアゴニスト; 6) T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic)、その他WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/09

4799、WO03/004027及び特開2001-226269号に開示の化合物等のMCH-1Rアンタゴニスト；7) MCH-2Rアゴニスト/アンタゴニスト；8) 3-クロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他USP6001836、WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173及びWO01/89528に開示化合物等のNPY1アンタゴニスト；9) 152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235,208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他USP6,140,354、USP6,191,160、USP6,258,837、USP6,313,298、USP6,337,332、USP6,329,395、USP340,683、USP6,326,375、USP6,329,395、USP6,337,332、USP6,335,345、EP-01010691、EP-01044970、WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/107409、WO00/185714、WO00/185730、WO00/64880、WO00/68197、WO00/69849、WO01/09120、WO01/14376、WO01/85714、WO1/85730、WO01/07409、WO01/02379、WO01/02379、WO01/23388、WO01/23389、WO01/44201、WO01/62737、WO01/62738、WO01/09120、WO02/20488、WO02/22592、WO02/48152、WO02/49648、WO02/094789及びNorman et al., J. Med.

Chem. 43:4288-4312 (2000)に開示の化合物等のNPY5アンタゴニスト;10) ヒト組換えレプチン (PEG-OB, Hoffman La Roche)、組換えメチオニルレプチン (アムゲン) 等のレプチン; 11) USP5, 552, 524, USP5, 552, 523, USP5, 552, 522, USP5, 521, 283, WO96/23513, WO96/23514, WO96/23515, WO96/23516, WO96/23517, WO96/23518, WO96/23519及びWO96/23520に開示化合物等のレプチン誘導体;12) ナルメフェン (Revox登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、WO00/21509の開示化合物等のオピオイドアンタゴニスト;13) SB-334867A、その他WO01/96302, WO01/68609, WO02/51232, WO02/51838及びWO03/023561に開示化合物等のオーレキシンタゴニスト;14) ボンベシン受容体サブタイプ3アゴニスト;15) AR-R15849, GI-181771, JMV-180, A-71378, A-71623, SR-146131, その他USP-5739106に開示化合物等のコレシストキニンA (CCK-A) アゴニスト;16) GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド (butabindide)、PD170, 292, PD149164 (ファイザー) 等のCNTF (ciliary neurotrophic factors);17) axokine (Regeneron)、その他WO94/09134, WO98/22128, WO99/43813に開示の化合物等のCNTF誘導体;18) NN703、ヘキサレリン (hexarelin)、MK-0677, SM-130686, CP-424, 391, L-692, 429, L-163, 255, USP6358951、アメリカ特許庁出願番号2002/049196、同2002/022637, WO01/56592, WO02/32888に開示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト;19) BVT933, DPCA37215, IK264, PNU22394, WAY161503, R-1065, YM348, その他USP3, 914, 250, WO02/36596, WO02/48124,

WO 02/10169、WO 01/66548、WO 02/44152、WO 02/51844、WO 02/40456及びWO 02/40457に開示の化合物等のセロトニンレセプター2Cアゴニスト；20)メラノコルチン3受容体アゴニスト；21) CHIR86036 (Chiron)、ME-10142、ME-10145 (Melacure)、その他WO99/64002、WO00/74679、WO01/991752、WO01/74844、WO01/70708、WO01/70337、WO01/91752、WO02/059095、WO02/059107、WO02/059108、WO02/059117、WO02/12166、WO02/11715、WO02/12178、WO02/15909、WO02/068387、WO02/068388、WO02/067869、WO03/007949及びWO03/009847に開示の化合物等のメラノコルチン4受容体アゴニスト；22) シブトラミン (Meridia登録商標/Reductil登録商標) 及びその塩、その他USP4, 746, 680、USP4, 806, 570、USP5, 436, 272、アメリカ特許庁出願番号2002/0006964、WO01/27068及びWO01/62341に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤；23) デキシフェンフルラミン (dexfenfluramine)、フルオレチン (fluoxetine)、その他USP6, 365, 633、WO01/27060及びWO01/162341に開示のセロトニン再取り込み阻害剤；24) グルカゴン様ペプチド1 (glucagon-like peptide1) アゴニスト；25) トピラメート (Topiramate) (Topimax登録商標)；26) フィトファーム化合物57 (phytopharm) (例えば、CP644, 673)；27) アセチルCoAカルボキシラーゼ2 (ACC2) 阻害剤；28) AD9677/TAK677 (大日本製薬/武田薬品)、CL-316, 243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン (Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他USP5705515、USP5451677、WO01/74782及びWO02/32897、に開示化合物等のβアドレナ



- リンレセプター3アゴニスト；29) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1阻害剤；30) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2阻害剤；31) カルレニン (Cerulenin)、C75等の脂肪酸合成阻害剤；32) テオフィリン、ペントキシフィレン (pentoxifylline)、
- 5 ザプリナスト (zaprinast)、シルデナフィル (sildenafil)、アミリノン (amrinone)、ミルリノン (milrinone)、シルスタミド (cilostamide)、ロピプラム (rolipram)、及びシロミラスト (cilomilast) 等のホスホジエステラーゼ阻害剤；32) KB-2611 (KaroBioBMS)、その他WO02/15845、特開
- 10 2000-256190に開示の化合物等のサイロイドホルモンβアゴニスト；33) フィタニン酸、4-[ (E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル] 安息香酸 (TNPB)、レチノイック酸 (retinoic acid)、その他WO99/00123に開示の化合物等のフィタニック酸 (phytanic acid)；
- 15 34) オレオイルエストロン、その他del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示の化合物等のアシルエストロゲン；35) グルココルチコイドアンタゴニスト；36) BVT3498、BVT2733、その他WO01/90091、WO01/90090、WO01/90092に開示化合物等の11-
- 20 βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤；37) ステアリルCoA脱飽和剤1阻害剤 (stearoyl-CoA desaturase-1)；38) イソロイシンチアゾリジド (isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド (valine pyrrolidide)、NV P-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/
- 25 2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他WO03/004498、WO03/004496、EP1258476、WO02/083128、WO02/062764、WO03/000250、WO03/002530、WO03/002531、WO03/002553、WO03/002593、WO03/000180及びW

003/000181に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤；39) テトラヒドロリプタチン (orlistat/Xenical登録商標)、TritonWR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン (tea saponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート (diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン (valilactone)、エステラシン (esteracin)、エベラクトンA (ebelactone A)、エベラクトンB (ebelactone B)、RHC80267、その他WO01/77094、USP4, 598, 089、USP4, 452, 813、USP5, 512, 565、USP5, 391, 571、USP5, 602, 151、USP4, 405, 644、USP4, 189, 438及びUSP4, 242, 453に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤；39) 脂肪酸トランスポーター阻害剤；40) ジカルボキシレートトランスポータ阻害剤；41) グルコーストランスポーター阻害剤；42) ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との1種又は2種以上を併用することにより得られる。又、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬からなる群から選択される1種又は2種以上の薬剤と組み合わせることにより、代謝性疾患の予防又は治療に有用である。そして特に高血圧治療薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び／又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的効果をもって代謝性疾患の予防又は治療に有用である。

本発明の化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01~100mg/kg、好ましくは0.03~1mg/kgを1~数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001~10mg/kg、好ましくは0.001~0.1mg/kgを1~数回に分けて投与するのが好ましい。

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに

必要な効果的薬物量を容易に決定し処理することができる。

## 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例・参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

### 製剤例 1

製造例 1 の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部を均一に混合して、 $350\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

### 10 製剤例 2

製造例 1 の化合物 45 部、澱粉 15 部、乳糖 16 部、結晶性セルロース 21 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 30 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径  $1410$  乃至  $177\text{ }\mu\text{m}$  の大きさの顆粒剤とした。

### 製剤例 3

- 15 製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径  $10\text{ mm}$  の錠剤を作製した。

### 製剤例 4

- 20 製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径  $8\text{ mm}$  の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

- 25 実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60F<sub>245</sub> (Merck) を、検出法として UV 検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORB SP-B-ODS (Chemco) 又は YMC-GEL ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。マススペクトルは Quattro II (マイクロマス社製) を用いてエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) で測定した。

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

t-Bu、t-ブチル基 : tert-ブチル基

Me : メチル基

5 Et : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム

10 CD<sub>3</sub>OD : 重メタノール

DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

15 dd : ダブルダブレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

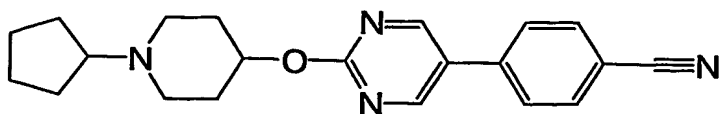
br : ブロード

q : カルテット

20 J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

#### 実施例 1



25 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジンの製造

1) 2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ブロモピリミジンの製造

2-クロロ-5-ブロモピリミジン (300 mg, 1.56 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) に、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (408 mg, 2.03 mmol)、炭酸セシウム (764 mg, 2.34 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300, ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製することにより、表記化合物 (268 mg, 48%) を得た。

2) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジンの製造

2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ブロモピリミジン (149 mg, 0.42 mmol) に 2-ジメトキエタン (2.0 mL) 及び、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (0.7 mL) を加え、次いで、4-シアノボロン酸 (75.2 mg, 0.51 mmol) 及び、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (10 mg, 0.0087 mmol) を加え、窒素雰囲気下、90℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300, ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製することにより、表記化合物 (122 mg, 77%) を得た。

3) 2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジンの製造

2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジン (122 mg, 0.32 mmol) の塩化メチレン溶液 (2.0 mL) に室温でトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、同温で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮することにより、表記化合物 (90 mg, 100%) を得た。

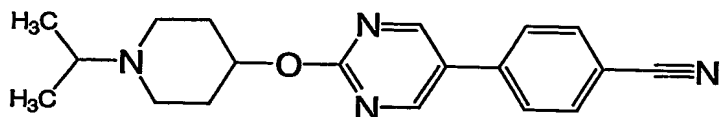
4) 2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミ

ジン (46 mg, 0.16 mmol) のメタノール溶液 (3.0 mL) にシクロペンタノン (0.022 mL) 及び、0.3 N 塩化亜鉛-シアノホウ素化ナトリウム溶液 (0.55 mL) を加え、室温で、14 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

- 5 無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) で精製することにより表題化合物 (50 mg, 87%) を得た。

- 10  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38–1.78 (6 H, m), 1.82–2.04 (4 H, m), 2.08–2.21 (2 H, m), 2.32–2.63 (3 H, m), 2.74–2.96 (2 H, m), 5.07–5.18 (1 H, m), 7.62 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.78 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.73 (2 H, s); マススペクトル (ESI) : 349 ( $M+H$ )

## 15 実施例 2

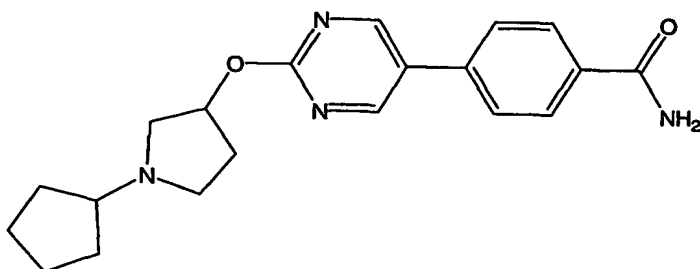


## 2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジンの製造

実施例 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

- 20  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.10 (6 H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.88–2.05 (2 H, m), 2.10–2.23 (2 H, m), 2.43–2.60 (2 H, m), 2.75–2.96 (3 H, m), 5.08–5.20 (1 H, m), 7.64 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.78 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.77 (2 H, s); マススペクトル (ESI) : 323 ( $M+H$ )
- 25

## 実施例 3



2-(1-(シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)-5-(4-カルバモイルフェニル)ピリミジンの製造

1) 2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルオキシ)-5-ブ  
5 ロモピリミジンの製造

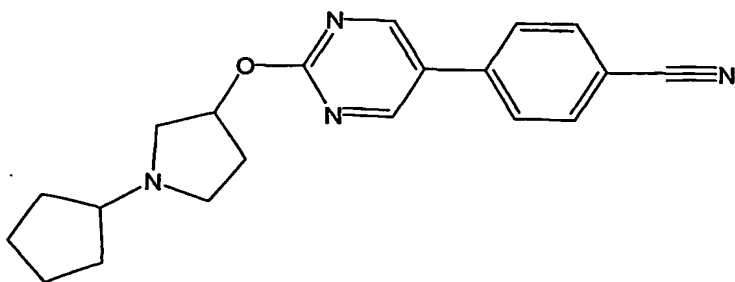
1-*t*-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジンと2-クロロ-5-ブ  
ロモピリミジンを用いて実施例1-1)と同様な方法により表記化合物を得た。

2) 2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルオキシ)-5-ブ  
ロモピリミジンと4-カルバモイルフェニルボロン酸を用いて実施例1-2)、

10 3)、4)と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.34-1.56 (4  
H, m), 1.57-1.67 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m),  
1.82-1.92 (1H, m), 3.10-3.60 (6H, m), 5.35  
-5.42 (1H, m), 7.41 (1H, br s), 7.81 (2H, d, J  
15 =8.4 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (1H, br  
s), 8.97 (2H, s) ; マススペクトル (ESI) : 353 (M+H)

実施例 4

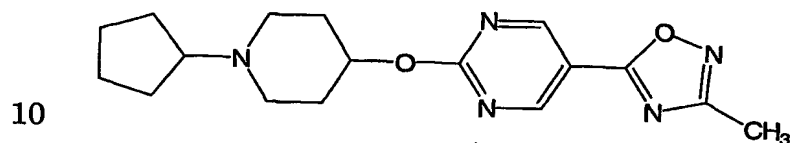


20 2-(1-(シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジンの製造

実施例 3 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.46–1.90 (8 H, m), 2.03–2.13 (1H, m), 2.34–2.45 (1H, m), 2.52–2.65 (1H, m), 2.71–2.84 (3H, m), 3.22–3.34 (1H, m), 5.44–5.51 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.71 (2 H, s) ; マススペクトル (ESI) : 335 (M+H)

#### 実施例 5

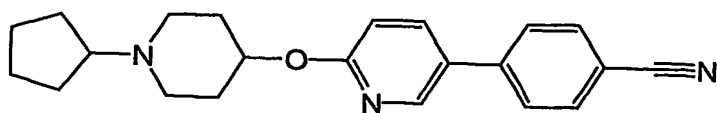


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル} ピリミジンの製造

実施例 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.40–1.83 (6 H, m), 1.83–2.25 (6H, m), 2.38–2.71 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.82–3.00 (2H, m), 5.12–5.30 (1H, m), 9.18 (2H, s) ; マススペクトル (ESI) : 330 (M+H)

#### 20 実施例 6



2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリジンの製造

1) 2-フルオロ-5-[4-シアノフェニル] ピリジンの製造

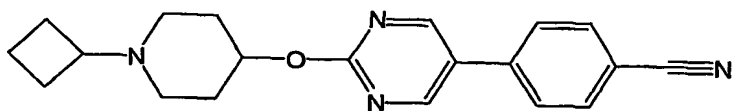
25 2-フルオロ-5-ブロモピリジンと 4-シアノフェニルボロン酸を用いて実施例 1-2) と同様な方法により表記化合物を得た。



- 2) 2-フルオロ-5-[4-シアノフェニル]ピリジン (56 mg) のDMF 溶液 (3 mL) に60%水素化ナトリウム (13 mg) 及び1-シクロペンチル-4-ヒドロキシピペリジン (60 mg) を加え、130℃で7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300, クロロホルム:メタノール=9:1)で精製することにより、表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.43-1.72 (6 H, m), 1.81-1.92 (4 H, m), 2.11-2.13 (2 H, m), 2.44-2.66 (3 H, m), 2.88-2.95 (2 H, m), 5.12-5.19 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.72-7.81 (3 H, m), 8.37 (1 H, d, J=1.9 Hz); マススペクトル (ESI) : 348 (M+H)

#### 15 実施例7

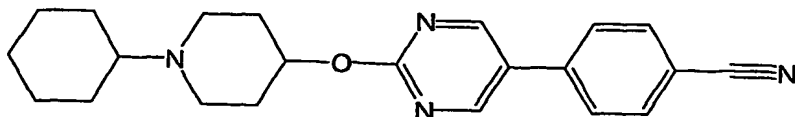


2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジンの製造

実施例1と同様の方法により表記化合物を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.53-1.85 (6 H, m), 1.90-2.09 (6 H, m), 2.55-2.78 (3 H, m), 4.95-5.05 (1 H, m), 7.95 (4 H, s), 9.01 (2 H, s); マススペクトル (ESI) : 335 (M+H)

#### 25 実施例8



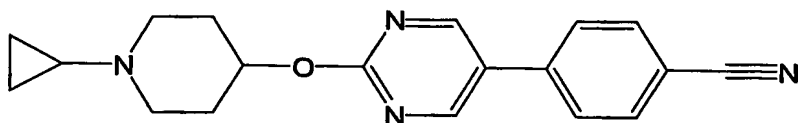
2-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフ

エニル) ピリミジンの製造

実施例 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.15–1.29 (6H, m), 1.60–1.83 (6H, m), 1.97–2.09 (2H, m), 2.25–2.53 (3H, m), 2.77–2.89 (2H, m), 4.95–5.05 (1H, m), 7.96 (2H, s), 9.02 (2H, s);  
 マススペクトル (ESI) : 363 (M+H)

## 実施例 9

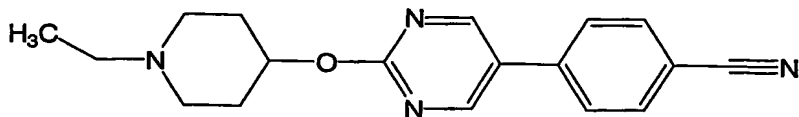


2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジンの製造

実施例 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.28–0.32 (2H, m), 0.39–0.47 (2H, m), 1.60–1.73 (3H, m), 1.92–2.04 (2H, m), 2.38–2.52 (2H, m), 2.79–2.90 (2H, m), 4.98–5.09 (1H, m), 7.96 (4H, s), 9.01 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 321 (M+H)

## 実施例 10



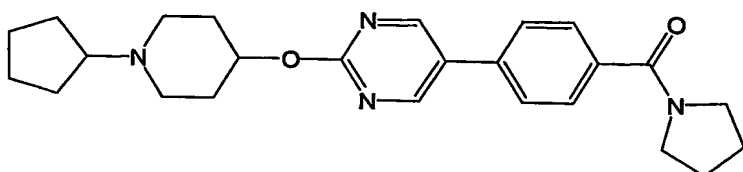
2-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル) ピリミジンの製造

実施例 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.64–1.76 (2H, m), 1.96–2.08 (2H, m), 2.12–2.24 (2H, m), 2.34 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.69–2.80 (2H, m), 4.96–5.08 (1H, m),

7. 96 (4H, s), 9. 01 (2H, s) ; マススペクトル (ESI) : 309 (M+H)

# 実施例 11



5

## 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル}ピリミジンの製造

1) 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-プロモピリミジンの製造

10 2-クロロ-5-プロモピリミジン及び、4-ヒドロキシ-1-シクロペンチルピペリジンを用いて実施例 1-1)と同様の反応を行うことで表記化合物を得た。

2) 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-プロモピリミジン (176 mg, 0.54 mmol) に 1, 2-ジメトキエタン (3.0 mL) 及び、2N炭酸ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加え、次いで、4-(ピ

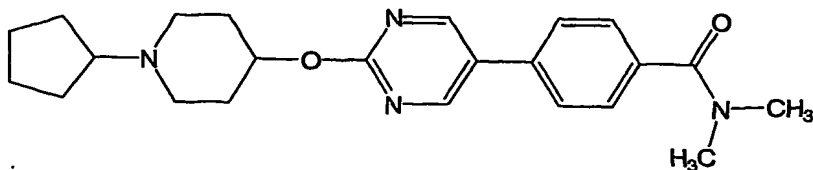
15 ロリジン-1-イルカルボニル)フェニルボロン酸 (142 mg, 0.065 mmol) 及び、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (30 mg, 0.026 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80℃で20時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。残渣をシ

20 リカゲルカラムクロマトグラフィー (C-200, クロロホルム:メタノール=10:1) で精製することにより、表記化合物 (130 mg, 57%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.35-2.08 (14H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 2.35-2.69 (2H, m), 2.82-2.98 (2H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 3.60

25 -3.72 (2H, m), 5.06-5.18 (1H, m), 7.55 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.71 (2H, s) ; マススペクトル (ESI) : 421 (M+H)

## 実施例 1 2

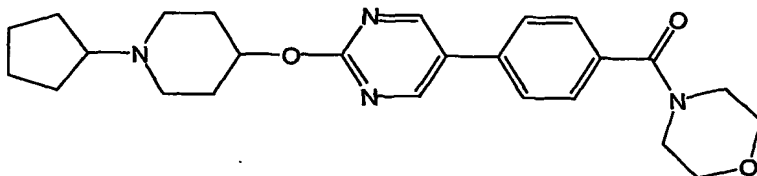


5 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(ジメチルカルバモイル)フェニル}ピリミジンの製造

実施例 1 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

1 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.45-2.72 (15 H, m), 2.85-2.99 (1 H, m), 3.04 (3 H, br s), 3.14 (3 H, br s), 5.08-5.22 (1 H, m), 7.51-7.62  
10 (4 H, m), 8.72 (2 H, s); マススペクトル (ESI) : 395 (M+H)

## 実施例 1 3

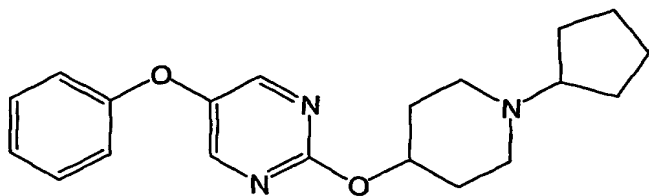


15 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル}ピリミジンの製造

実施例 1 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

1 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.35-1.81 (6 H, m), 1.82-2.22 (6 H, m), 2.29-2.65 (3 H, m),  
20 2.82-2.98 (2 H, m), 3.37-3.99 (8 H, m), 5.05-5.18 (1 H, m), 7.53 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.57 (2 H, d, J=8.2 Hz), 8.71 (2 H, s); マススペクトル (ESI) : 437 (M+H)

25 実施例 1 4

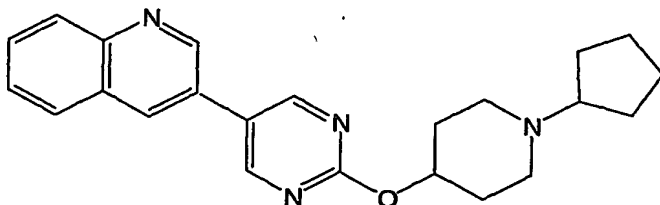


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(フェノキシ)フェニル}ピリミジンの製造

実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

- 5 <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.50-1.80 (6 H, m), 1.86-2.07 (4H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 2.52-2.67 (3H, m), 2.89-3.01 (2H, m), 5.02-5.12 (1H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 8.27 (2H, s); マ  
10 ススペクトル (ESI) : 340 (M+H)

実施例15



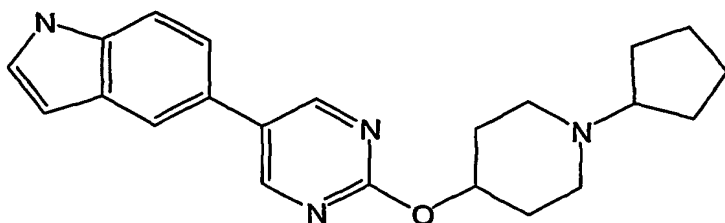
- 15 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{3-キノリニル}ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに3-キノリニルボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

- 1 <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.36-1.77 (6 H, m), 1.81-2.04 (4H, m), 2.09-2.21 (2H, m),  
20 2.33-2.47 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 5.05-5.18 (1H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=8.1Hz), 8.13 (1H, d, J=8.4Hz), 8.25 (1H, d,

J = 2.4 Hz), 8.82 (2H, s), 9.07 (1H, d, J = 2.4 Hz); マススペクトル (ESI) : 375 (M+H)

#### 実施例 16



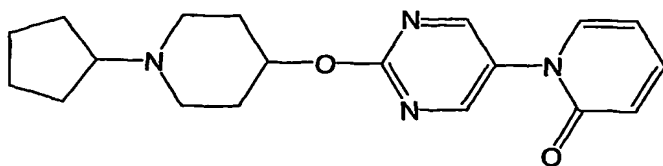
5

#### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{5-インドリル}ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに5-インドリルボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38–1.80 (6 H, m), 1.82–2.06 (4H, m), 2.09–2.23 (2H, m), 2.33–2.65 (3H, m), 2.84–2.99 (2H, m), 5.05–5.18 (1H, m), 6.61 (1H, s), 7.22–7.36 (2H, m), 7.41–7.55 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.35–8.43 (1H, m), 8.72 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 363 (M+H)
- 15

#### 実施例 17



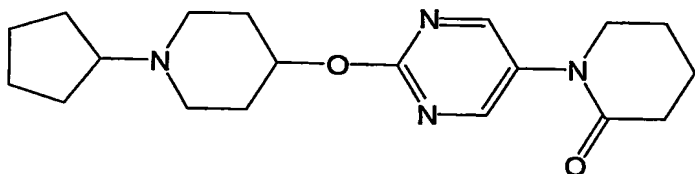
- 20 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1H-ピリジン-2-オン-1-イル)ピリミジンの製造

2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ブロモピリミジン (130 mg) と 1H-ピリジン-2-オン (19 mg) の DMF 溶液 (5 mL) に炭酸カリウム (40 mg) 及びヨウ化銅 (40 mg) を加え、150℃で

3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（C-300, クロロホルム：メタノール＝9：1）で精製することにより、表題化合物（11mg）を得た。

- 5 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.23-1.84 (10H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 4.90-5.02 (1H, m), 6.36 (1H, t, J=7.0Hz), 6.50 (1H, d, J=9.5Hz), 7.50-7.59 (1H, m), 7.72  
10 (1H, dt, J=2.0, 7.0Hz), 8.69 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 341 (M+H)

#### 実施例18

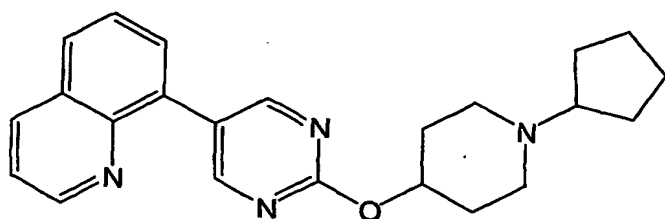


- 15 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ピペリジン-2-オン-1-イル)ピリミジンの製造

2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ブロモピリミジン及びピペリジン-2-オンを用いることにより、実施例17と同様な方法により表題化合物を得た。

- 20 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.20-2.50 (21H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 3.58-3.64 (2H, m), 4.85-4.98 (1H, m), 8.53 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 345 (M+H)

#### 25 実施例19



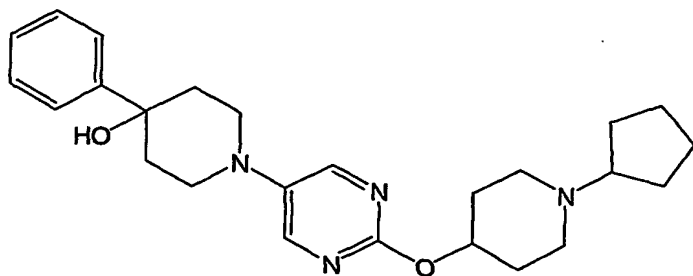
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{8-キノリニル}ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに8-キノリニルボロン酸を用いて実施例  
5 1と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38-1.76 (6 H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.34-2.45 (2H, m), 2.49-2.59 (1H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 5.10-5.18 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J=4.0, 8.1 Hz), 7.62 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.5, 7.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 8.21 (1H, dd, J=1.8, 8.1 Hz), 8.86 (2H, s), 8.91 (1H, dd, J=1.8, 4.4 Hz); マススペクトル (ESI) : 375 (M+H)

15

実施例 20



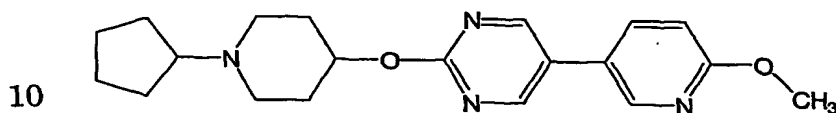
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-フェニル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジンの製造

20 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ブロモピリミジン及び、4-フェニル-4-ヒドロキシピペリジンを用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。



<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.43–1.99 (12H, m), 2.06–2.17 (2H, m), 2.22–2.32 (2H, m), 2.39–2.65 (3H, m), 2.83–2.94 (2H, m), 3.19–3.28 (2H, m), 3.34–3.41 (2H, m), 4.94–5.02 (1H, m), 7.25–7.30 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m), 7.48–7.54 (2H, m), 8.23 (2H, m) ; マススペクトル (ESI) : 423 (M+H)

### 実施例 21



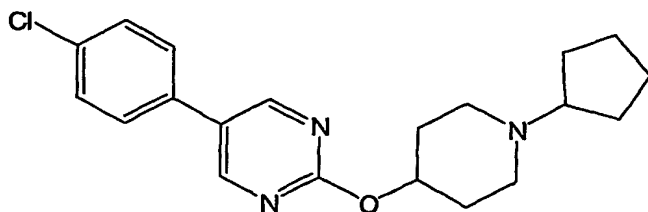
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに2-メトキシピリジン-5-イルボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

15 <sup>1</sup> HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.46–1.71 (6H, m), 1.85–2.03 (4H, m), 2.14–2.17 (2H, m), 2.45–2.62 (3H, m), 2.90–2.91 (2H, m), 2.90–2.91 (2H, m), 3.97 (3H, s), 5.10–5.11 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J=2.6, 8.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.63 (2H, s) ; マススペクトル (ESI) : 355 (M+H)

20

### 実施例 22



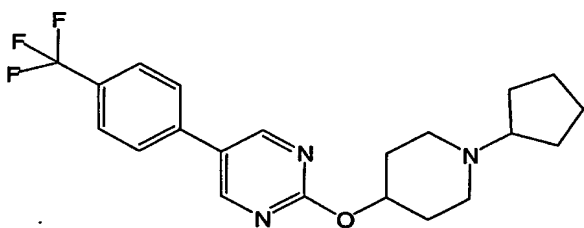
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-クロロフ

エニル) ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに4-クロロフェニルボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38-1.76 (6 H, m), 1.84-2.01 (4H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.49-2.59 (1H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 5.03-5.13 (1H, m), 7.43 (4H, s), 8.64 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 358 (M+H)

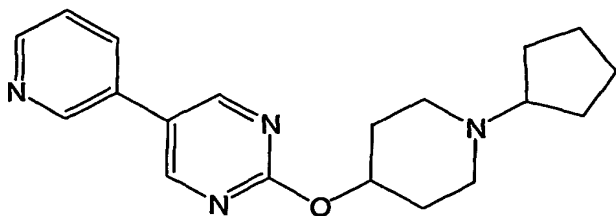
## 10 実施例23

2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.39-1.76 (6 H, m), 1.84-2.03 (4H, m), 2.07-2.19 (2H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 5.05-5.16 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.1Hz), 7.72 (2H, d, J=8.1Hz), 8.70 (2 H, s); マススペクトル (ESI) : 392 (M+H)

## 実施例24

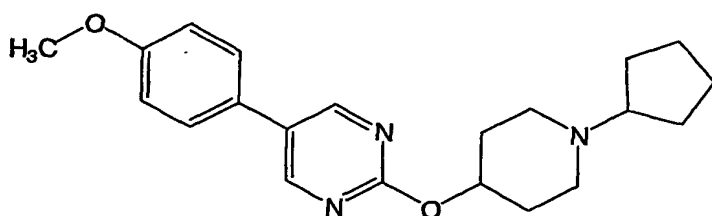


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ピリジン-3-イル)ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに3-ピリジルボロン酸を用いて実施例1  
5 と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.36–1.76 (6 H, m), 1.84–2.01 (4H, m), 2.07–2.17 (2H, m), 2.31–2.43 (2H, m), 2.49–2.59 (1H, m), 2.83–2.94 (2H, m), 5.06–5.15 (1H, m), 7.37–7.43 (1H, m), 7.78–7.83 (1H, m), 8.61–8.66 (1H, m), 8.69 (2H, s), 8.75–8.80 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 325 (M+H)

実施例 25



2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-メトキシフェニル)ピリミジンの製造

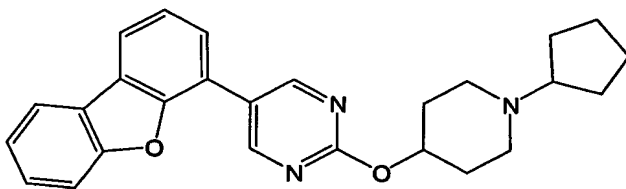
4-シアノフェニルボロン酸の代わりに4-メトキシフェニルボロン酸を用いて  
実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.37–1.75 (6 H, m), 1.84–2.00 (4H, m), 2.06–2.16 (2H, m), 2.32–2.43 (2H, m), 2.49–2.59 (1H, m), 2.82–2.93 (2H, m), 3.85 (3H, s), 5.02–5.10 (1H, m)

m), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.63 (2H, s); マススペクトル (ESI): 354 (M+H)

### 実施例 26

5

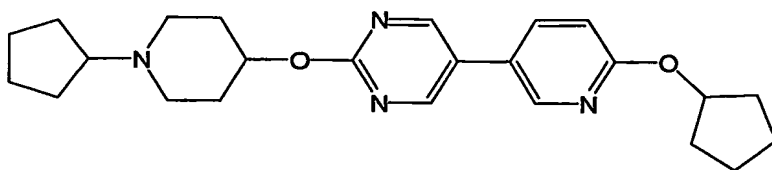


### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ジベンゾフラン-4-イル)ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりにジベンゾフラン-4-イルボロン酸を用いて実施例 1 と同様な方法により表題化合物を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.38-1.77 (6 H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.34-2.46 (2H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 7.34-7.60 (5H, m), 7.94-8.00 (2H, m), 9.04 (2H, s); マ  
15 ススペクトル (ESI): 414 (M+H)

### 実施例 27



### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-シクロペンチルオキシピリジン-5-イル)ピリミジンの製造

20

1) 2-(シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-ベンジルオキシピリジン-5-イル)ピリミジンの製造

2-ベンジルオキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン及び2-(シクロペンチルピペリジン-4-

イルオキシ) - 5 - ブロモピリミジンを用いて実施例 1 - 2) と同様な方法により表記化合物を得た。

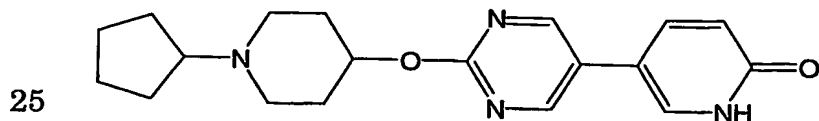
2) 2 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - (1H - ピリジン - 2 - オン - 5 - イル) ピリミジンの製造

5 2 - (シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - (2 - ベンジルオキシピリジン - 5 - イル) ピリミジン (2.22 g) のメタノール溶液 (30 mL) に 10% パラジウム炭素 (700 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間撹拌した。を反応混合物をろ過によりパラジウム炭素を除き、ろ液を減圧下濃縮することで表記化合物を得た。

10 3) 2 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - (1H - ピリジン - 2 - オン - 5 - イル) ピリミジン (120 mg) の DMF 溶液 (4 mL) に 60% 水素化ナトリウム (21 mg) 及び臭化シクロペンチルを加え室温で 2 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することにより表記化合物を得た。

1 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.47 - 2.17 (20 H, m), 2.46 - 2.52 (3 H, m), 2.89 - 2.92 (2 H, m), 5.11 - 5.12 (1 H, m), 5.40 - 5.44 (1 H, m), 6.78 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1 H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 8.29 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 8.63 (2 H, s); マススペクトル (ESI) : 409 (M+H)

#### 実施例 28

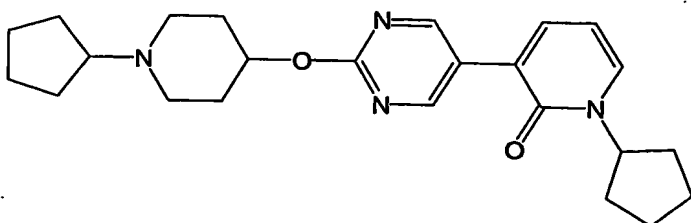


2 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - (1H - ピリジン - 2 - オン - 5 - イル) ピリミジンの製造

実施例 27 と同様の方法により表記化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.43–1.76 (6 H, m), 1.84–2.00 (4H, m), 2.11–2.17 (2H, m), 2.39–2.48 (2H, m), 2.56–2.61 (1H, m), 2.87–2.90 (2H, m), 5.07–5.10 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.3, 9.3 Hz), 8.56 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 341 (M+H)

### 実施例 29

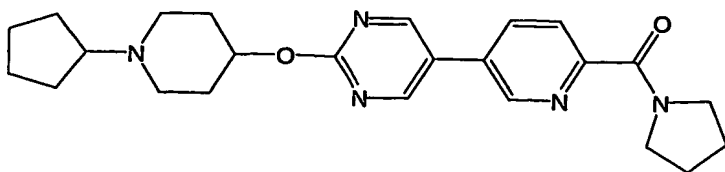


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-シクロペンチル-1H-ピリジン-2-オン-3-イル)ピリミジンの製造

実施例 27 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.42–1.99 (16 H, m), 2.09–2.25 (4H, m), 2.42–2.59 (3H, m), 2.81–2.91 (2H, m), 5.08–5.11 (1H, m), 5.33–5.38 (1H, m), 6.31 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.37–7.44 (2H, m), 8.83 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 409 (M+H)

### 実施例 30

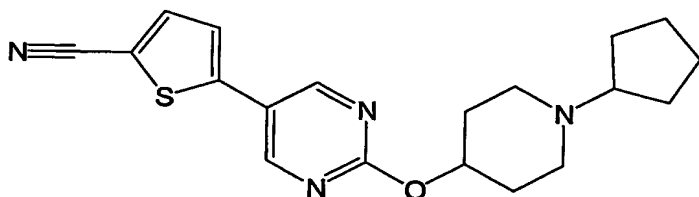


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピリジン-5-イル}ピリミジンの製造

実施例 11 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.40–2.35 (16H, m), 2.35–2.75 (3H, m), 2.85–3.00 (2H, m), 3.66–3.75 (2H, m), 3.75–3.88 (2H, m), 5.08–5.22 (1H, m), 7.93 (2H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.74 (2H, s), 8.75 (1H, d, J=2.2 Hz) ; マススペクトル (ESI) : 422 (M+H)

### 実施例 31

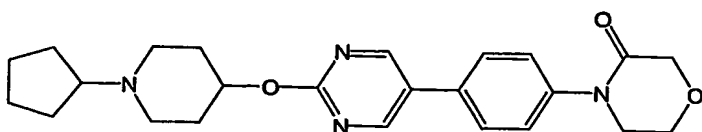


### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-シアノ-5-テニル)ピリミジンの製造

実施例 1 と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38–1.78 (6H, m), 1.83–2.01 (4H, m), 2.07–2.18 (2H, m), 2.34–2.47 (2H, m), 2.51–2.62 (1H, m), 2.83–2.93 (2H, m), 5.06–5.14 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.69 (2H, s) ; マススペクトル (ESI) : 355 (M+H)

### 実施例 32



### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(モルホリン-3-オン-1-イル)フェニル}ピリミジンの製造

1) 5-(4-アミノフェニル)-2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ピリミジンの製造

2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-プロモ  
 5 ピリミジンと4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロ  
 ラン-2-イル)アニリンを用いて実施例1-2)と同様な方法により表記化合  
 物を得た。

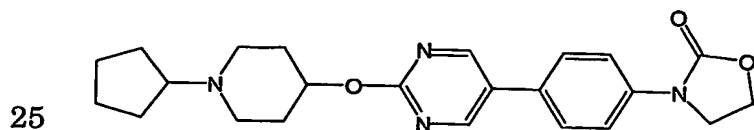
2) 2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-  
 -(モルホリン-3-オン-イル)フェニル}ピリミジンの製造

5-(4-アミノフェニル)-2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-  
 10 4-イルオキシ)ピリミジンとプロモアセチルブロミドを反応させることによっ  
 て容易に得られる5-{4-(2-プロモアセチルアミノ)フェニル}-2-(1-  
 -*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ピリミジンをカリウム  
*t*-ブトキシドと反応させることにより表記化合物を得た。

3) 2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-  
 15 -(モルホリン-3-オン-イル)フェニル}ピリミジンを用いて実施例1-3)、  
 4)と同様な方法により表記化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 1.38-2.08 (1  
 2H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.48-2.82 (2H, m),  
 2.88-3.05 (2H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.03  
 20 -4.12 (2H, m), 4.38 (2H, s), 5.08-5.27 (1H,  
 m), 7.47 (2H, d, J=8.5Hz), 7.57 (2H, d, J=8.  
 5Hz), 8.70 (2H, s); マススペクトル (ESI): 423 (M+H)

### 実施例 33



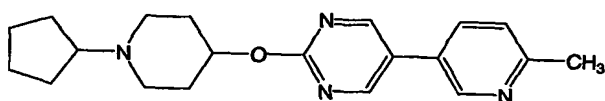
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(2-オ  
 キサゾリジノン-3-イル)フェニル}ピリミジンの製造



2-ブロモアセチルブロミドの代わりにクロロギ酸(2-クロロエチル)を用いて実施例32と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.37-2.12 (12H, m), 2.12-2.33 (1H, m), 2.43-2.80 (2H, m), 2.85-3.03 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=7.9Hz), 4.54 (2H, t, J=7.9Hz), 5.08-5.24 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4Hz), 8.69 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 409 (M+H)

#### 10 実施例34

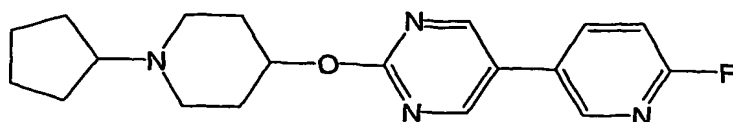


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-メチル-3-ピリジン-5-イル)ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに2-メチルピリジン-5-イルボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.39-1.69 (6H, m), 1.83-2.00 (4H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.86-2.90 (2H, m), 5.07-5.10 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 8.55-8.67 (3H, m); マススペクトル (ESI) : 339 (M+H)

#### 実施例35

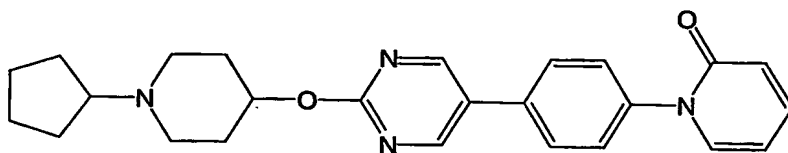


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-フルオロ-3-ピリジン-5-イル)ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.39-2.00 (10H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.34-2.40 (2H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 2.87-2.88 (2H, m), 5.08-5.13 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=3.0, 8.5Hz), 7.92 (2H, dt, J=2.6, 8.4Hz), 8.37 (1H, d, J=1.9Hz), 8.56 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 343 (M+H)

### 実施例36

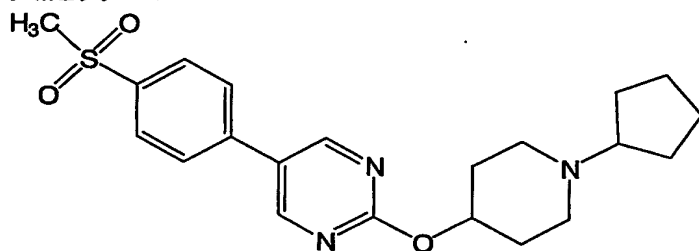


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(1H-ピリジン-2-オン-1-イル)フェニル}ピリミジンの製造

4-(1H-ピリジン-2-オン-1-イル)-1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼン及び1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ブロモピリミジンを用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38-2.05 (10H, m), 2.05-2.23 (2H, m), 2.29-2.65 (2H, m), 2.81-3.00 (2H, m), 5.01-5.20 (1H, m), 6.29 (1H, t, J=6.7Hz), 6.69 (1H, d, J=9.2Hz), 7.32-7.48 (2H, m), 7.52 (2H, d, J=8.3Hz), 7.64 (2H, d, J=8.3Hz), 8.73 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 417 (M+H)

## 実施例 37



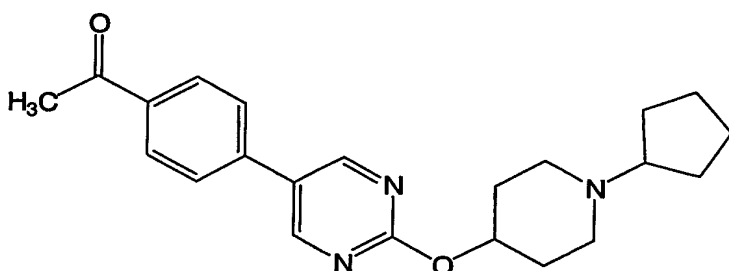
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(メチルスルフォニル)フェニル}ピリミジンの製造

- 5 4-シアノフェニルボロン酸の代わりに4-(メチルスルフォニル)フェニルボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38-1.77 (6 H, m), 1.84-2.04 (4H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.31-2.47 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 5.06-5.16 (1H, m), 7.71 (2H, dd, J=2.2, 6.6 Hz), 8.05 (2H, dd, J=1.8, 6.6 Hz), 8.73 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 402 (M+H)

10

## 実施例 38



15

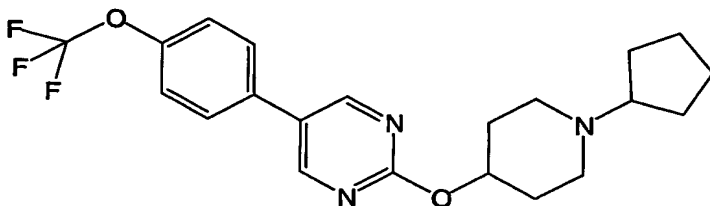
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-アセチルフェニル}ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに4-アセチルフェニルボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

20 <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38-1.76 (6 H, m), 1.84-2.02 (4H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.64

(3H, s), 2.83–2.94 (2H, m), 5.06–5.15 (1H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.73 (2H, s); マススペクトル (ESI): 366 (M+H)

#### 5 実施例 39

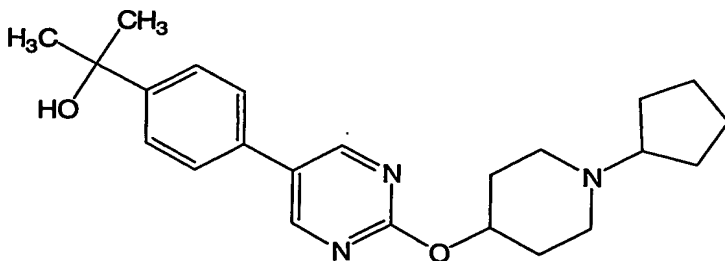


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-トリフル  
オロメトキシフェニル)ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに4-(トリフルオロメトキシ)フェニル  
10 ボロン酸を用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.38–1.76 (6  
H, m), 1.83–2.01 (4H, m), 2.03–2.17 (2H, m),  
2.31–2.44 (2H, m), 2.49–2.59 (1H, m), 2.81  
–2.93 (2H, m), 5.05–5.14 (1H, m), 7.32 (2H,  
15 d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.65 (2  
H, s); マススペクトル (ESI): 408 (M+H)

#### 実施例 40

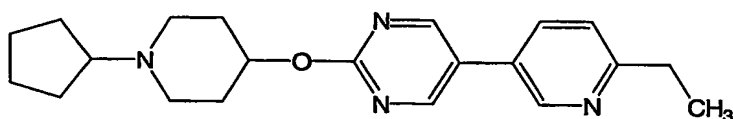


20 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(2-ヒ  
ドロキシ-2-プロピル)フェニル}ピリミジンの製造

実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38–1.77 (6 H, m), 1.83–2.07 (4H, m), 2.07–2.18 (2H, m), 2.34–2.47 (2H, m), 2.51–2.61 (1H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 5.03–5.16 (1H, m), 7.47 (2H, dd, J=2.2, 6.6 Hz), 7.59 (2H, dd, J=2.2, 6.6 Hz), 8.67 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 382 (M+H)

#### 実施例 4 1

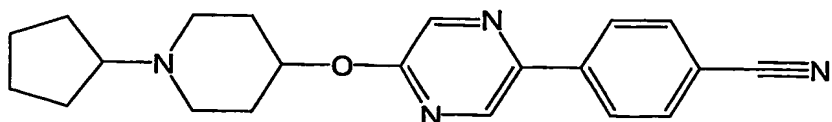


#### 10 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-エチル-5-ピリジル)ピリミジンの製造

4-シアノフェニルボロン酸の代わりに2-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用いて実施例1と同様な方法により表題化合物を得た。

15 <sup>1</sup> HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.31–1.69 (9 H, m), 1.84–2.00 (4H, m), 2.09–2.14 (2H, m), 2.33–2.37 (2H, m), 2.51–2.57 (1H, m), 2.85–2.92 (4H, m), 5.08–5.11 (1H, m), 7.26–7.29 (1H, m), 7.73 (2H, dd, J=2.4, 8.1 Hz), 8.67–8.68 (3H, m); マススペクトル (ESI) : 353 (M+H)

#### 実施例 4 2



#### 25 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピラジンの製造

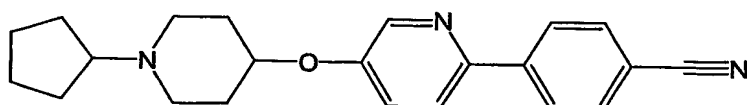
1) 2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-プロモピラジンの製造

2-ブロモ-5-ヒドロキシピラジン (100mg) 及び1-tert-ブトキシカルボニル-4-(メタンスルフォニルオキシ) ピペリジン (192mg) のDMF溶液 (2mL) に炭酸セシウム (372mg) を加え、90℃で14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300, ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 11) で精製することにより、表記化合物 (198mg) を得た。

2) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -5-ブロモピラジン及び4-シアノフェニルボロン酸を用いて実施例1-2)、3)、4)と同様の方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.42-1.62 (4H, m), 1.67-1.94 (6H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 2.85-2.88 (2H, m), 5.09-5.12 (1H, m), 7.75 (2H, d, J=8.7Hz), 8.03 (2H, d, J=8.7Hz), 8.27 (1H, d, J=1.4Hz), 8.52 (1H, d, J=1.4Hz); マススペクトル (ESI): 349 (M+H)

#### 実施例43



#### 5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) -2-(4-シアノフェニル) ピリジンの製造

##### 2-(4-シアノフェニル) -2-ブロモピリジンの製造

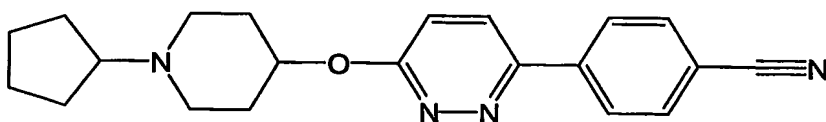
2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン及び1-tert-ブトキシカルボニル-4-(メタンスルフォニルオキシ) ピペリジンを用いて実施例42と同様の方法により表記化合物を得た。

2) 2-(4-シアノフェニル) -2-ブロモピリジン及び4-シアノフェニルボロン酸を用いて、実施例1-2)、3) 及び4)と同様の方法により、表題化

合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.39–1.73 (6 H, m), 1.84–1.94 (4 H, m), 2.03–2.10 (2 H, m), 2.33–2.39 (2 H, m), 2.52–2.57 (1 H, m), 2.81–2.83 (2 H, m), 4.41–4.44 (1 H, m), 7.26–7.31 (1 H, m), 7.68–7.74 (3 H, m), 8.05 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 8.40 (1 H, d, J = 2.9 Hz) ; マススペクトル (ESI) : 348 (M+H)

#### 10 実施例 44



2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリダジンの製造

1) 6-(4-シアノフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

15 4-シアノアセトフェノンを用いて Synthesis (p 334–341, 1993) に記載された手法に準じて表記化合物を合成した。

2) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリダジンの製造

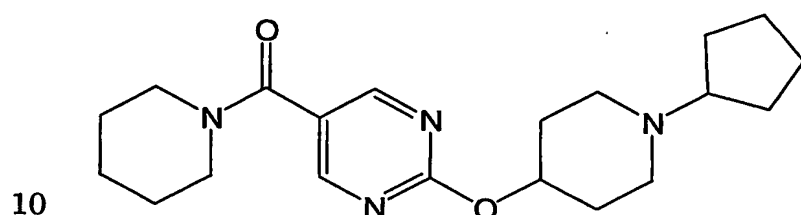
6-(4-シアノフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン (500 mg) 及び  
20 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(メタンсульフォニルオキシ)ピペリジン (850 mg) の DMF 溶液 (10 mL) に炭酸セシウム (1.65 g) を加え、105℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-200, ヘキサン：酢酸エチル=7：3) で精製することにより、表記化合物 (204 mg)  
25 を得た。

3) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリダジンを用いて実施例 1–3)、4) と同様な方法によ

り表題化合物を得た。

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.51–1.76 (6 H, m), 1.88–2.04 (4 H, m), 2.17–2.33 (2 H, m), 2.48–2.72 (3 H, m), 2.96–3.02 (2 H, m), 5.42–5.46 (1 H, m), 7.08 (1 H, d, J=9.3 Hz), 7.78–7.84 (3 H, m), 8.13 (1 H, d, J=8.2 Hz); マススペクトル (ESI) : 349 (M+H)

#### 実施例 45



#### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ピペリジン-1-イルカルボニル) ピリミジンの製造

1) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(フェノキシカルボニル) ピリミジンの製造

15 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-プロモピリミジン (550 mg, 1.54 mmol) のトルエン溶液 (1.0 mL) に、酢酸パラジウム (35 mg, 0.31 mmol)、ビス(ジフェニルフォスフィノ) フェロセン (170 mg, 1.54 mmol)、フェノール (1.5 mL, 17.1 mmol)、トリエチルアミン (0.5 mL, 3.6 mmol) を順次  
20 加え、一酸化炭素雰囲気下、常圧で、100℃で14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-200, ヘキサン: 酢酸エチル=7:3) で精製することにより、表記化合物 (589 mg, 96%) を得た。

25 2) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(ピペリジン-1-カルボニル) ピリミジン

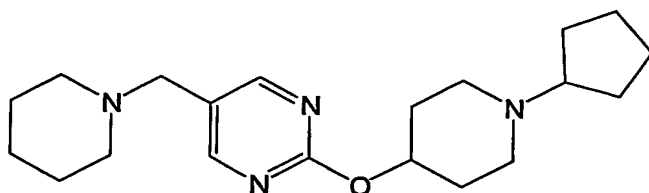


2- (1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)oxy-5- (phenoxycarbonyl) pyrimidine (40 mg, 0.100 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) に、ピペリジン (0.02 mL, 0.20 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3:7) で精製することにより、表記化合物 (38 mg, 97%) を得た。

3) 2- (1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)oxy-5- (piperidin-1-carbonyl) pyrimidine (38 mg, 0.100 mmol) を用いて、実施例1-3)、4) と同様の反応を行うことにより、表記化合物 (17 mg, 43%) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.35-1.99 (2.0H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.80-2.91 (2H, m), 5.02-5.14 (1H, m), 8.56 (2H, s) ; マススペクトル (ESI) : 359 (M+H)

#### 実施例 46



20 2- (1-cyclopentylpiperidin-4-yl)oxy-5- (piperidin-1-ylmethyl) phenyl} pyrimidine の製造

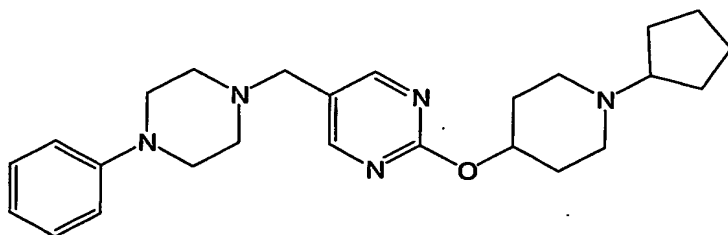
実施例45の化合物を定法に従って水素化リチウムアルミニウムで還元、後処理し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10:1) で精製することにより、表記化合物 (30 mg, 65%) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.33-2.12 (1

8 H, m), 2. 27–2. 42 (6 H, m), 2. 46–2. 57 (1 H, m), 2. 80–2. 92 (2 H, m), 3. 36 (2 H, s), 4. 95–5. 05 (1 H, m), 8. 37 (2 H, s); マススペクトル (ESI): 345 (M+H)

5

#### 実施例 47



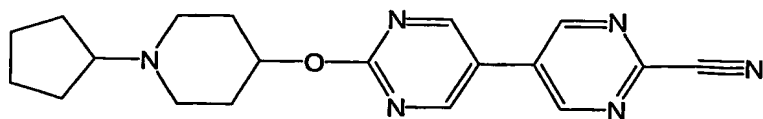
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-フェニル  
ピペラジン-1-イルメチル) ピリミジンの製造

10 実施例 46 と同様の方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1. 37–1. 97 (10 H, m), 2. 04–2. 13 (2 H, m), 2. 31–2. 42 (2 H, m), 2. 48–2. 63 (5 H, m), 2. 81–2. 91 (2 H, m), 3. 14–3. 21 (4 H, m), 3. 47 (2 H, s), 4. 98–5. 08 (1 H, m), 6. 80–6. 92 (3 H, m), 7. 20–7. 27 (2 H, m), 8. 43 (2 H, s); マススペクトル (ESI): 422 (M+H)

15

#### 実施例 48



20 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-シアノピ  
リミジン-5-イル) ピリミジンの製造

1) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル) ピリミジンの製造

2- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ブロモ  
 ピリミジン (200 mg, 0.56 mmol) のジメチルスルホキシド (4.0  
 mL) 溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (160 mg, 0.63 mmol)、  
 5 ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリド, ジク  
 ロロメタン (14 mg, 0.017 mmol)、酢酸カリウム (165 mg, 1.  
 68 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を  
 室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無  
 水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
 ラフィー (C-300, クロロホルム:メタノール=100:3) で精製すること  
 10 により、表記化合物 (86 mg, 38%) を得た。

2) 2- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5- (2-  
 シアノピリミジン-5-イル) ピリミジンの製造

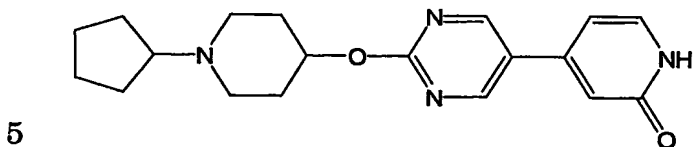
2- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5- (4,  
 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル) ピリミ  
 15 ジン (20 mg, 0.049 mmol) のジメチルスルホキシド (2.0 mL) 溶  
 液に、2-シアノ-5-ブロモピリミジン (20 mg, 0.11 mmol)、ビ  
 ス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリド, ジク  
 ロロメタン (4.0 mg, 0.005 mmol)、リン酸カリウム (53 mg, 0.  
 25 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を  
 20 室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水  
 の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を分取用薄層  
 クロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製することにより、  
 表記化合物 (9.3 mg, 49%) を得た。

3) 2- (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5- (2-  
 25 シアノピリミジン-5-イル) ピリミジン (9.3 mg, 0.024 mmol)  
 を実施例1-3)、4) と同様の反応に処することにより、表記化合物 (4.5  
 mg, 53%) を得た。

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.40-1.80  
 (6H, m), 1.86-2.08 (4H, m), 2.09-2.22 (2H,

m), 2.35–2.52 (2H, m), 2.52–2.65 (1H, m), 2.86–2.98 (2H, m), 5.12–5.21 (1H, m), 8.78 (2H, s), 9.03 (2H, s); マススペクトル (ESI): 351 (M+H)

#### 実施例 49

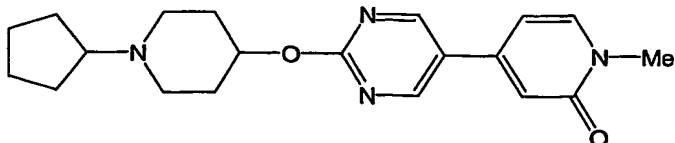


#### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1H-ピリジン-2-オン-4-イル)ピリミジンの製造

実施例 48-1) で得られた 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソ  
10 ボロラン-2-イル)ピリミジンと 4-ブロモ-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例 48-2)、3) と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.40–1.70 (6H, m), 1.84–2.01 (4H, m), 2.07–2.15 (2H, m), 2.34–2.41 (2H, m), 2.52–2.58 (1H, m), 2.85–2.  
15 89 (2H, m), 5.09–5.13 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J=1.8, 6.8 Hz), 6.75 (1H, brs), 7.47 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.73 (2H, s); マススペクトル (ESI): 341 (M+H).

#### 20 実施例 50



#### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル)ピリミジンの製造

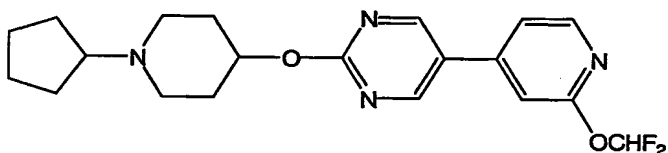
実施例 48-1) で得られた 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソ  
25

ポロラン-2-イル) ピリミジンと4-ブロモ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.39–1.72 (6H, m), 1.84–2.00 (4H, m), 2.06–2.14 (2H, m), 2.33–2.40 (2H, m), 2.52–2.57 (1H, m), 2.85–2.88 (2H, m), 3.59 (3H, s), 5.08–5.13 (1H, m), 6.34 (1H, dd,  $J=1.7, 6.9$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.70 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 355 (M+H).

10

#### 実施例51



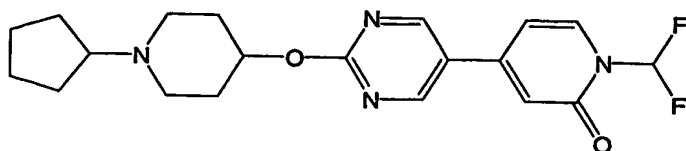
#### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{2-ジフルオロメトキシピリジン-4-イル} ピリミジンの製造

15 実施例48-1) で得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル) ピリミジンと4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ) ピリジンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.36–1.70 (6H, m), 1.83–2.00 (4H, m), 2.08–2.16 (2H, m), 2.34–2.40 (2H, m), 2.51–2.57 (1H, m), 2.86–2.88 (2H, m), 5.10–5.14 (1H, m), 7.04 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.24–7.26 (1H, m), 7.51 (1H, t,  $J=72.8$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.74 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 391 (M+H).

25

#### 実施例52

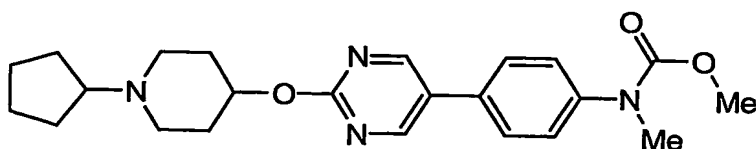


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル)ピリミジンの製造

実施例48-1)で得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリミジンと4-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.41-1.71 (6H, m), 1.85-2.01 (4H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.54-2.60 (1H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 5.11-5.16 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J=61.2\text{ Hz}$ ), 8.73 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 391 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

実施例53



2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ)フェニル}ピリミジンの製造

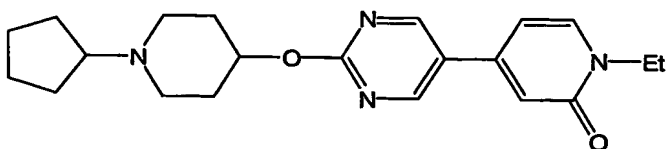
1) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ)フェニル}ピリミジンの製造  
実施例32-1)で得られた5-(4-アミノフェニル)-2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ピリミジンをクロロ炭酸メチル、次いでヨウ化メチルと反応させることで表題化合物を得た。

2) 2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{4-(*N*-メチル-*N*-メトキシカルボニルアミノ)フェニル}ピリミジンを実施例1-3)、4)と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.37-2.07 (10 H, m), 2.07-2.23 (2H, m), 3.32-3.69 (3H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.05-5.17 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.69 (2H, s); マススペクトル (ESI): 411 (M+H).

10

#### 実施例 5 4



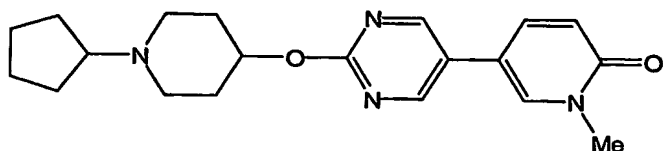
#### 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル)ピリミジンの製造

15 実施例48-1)で得られた2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリミジンと4-ブロモ-1-エチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.37-1.72 (9H, m), 1.83-2.00 (4H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 4.03 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.07-5.12 (1H, m), 6.35 (1H, dd, J=1.7, 7.1 Hz), 6.73 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.69 (2H, s); マススペクトル (ESI): 369 (M+H).

25

#### 実施例 5 5



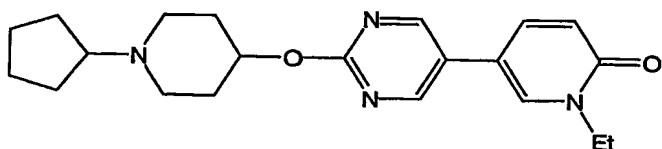
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリミジンの製造

実施例48-1)で得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリミジンと5-ブロモ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.39-1.72 (6H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 2.07-2.13 (2H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 2.86-2.87 (2H, m), 3.63 (3H, s), 5.04-5.09 (1H, m), 6.70 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=2.6, 9.3$  Hz), 8.53 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 355 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

15

実施例56



2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリミジンの製造

20 実施例48-1)で得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリミジンと4-ブロモ-1-エチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

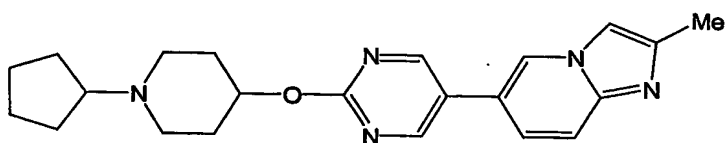
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.39-1.72 (9H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 2.07-2.12 (2H, m), 2.

25



3.2-2.39 (2H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 2.85-2.88 (2H, m), 4.06 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.04-5.09 (1H, m), 6.69 (1H, d,  $J=9.4$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=2.5, 9.2$  Hz), 8.54 (2H, s); マススペクトル (ESI): 369 (M+H).

#### 実施例 57

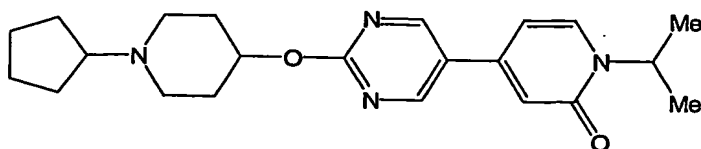


#### 10 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{2-メチルイミダゾ[1,2,a]ピリジン-6-イル}ピリミジンの製造

実施例 48-1) で得られた 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリミジンと 6-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2,a]ピリジンを用いて実施例 48-2)、3) と同様な方法により表題化合物を得た。

15  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.35-2.32 (12 H, m), 2.32-2.73 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.80-3.04 (2H, m), 5.03-5.23 (1H, m), 7.25 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.43 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.18 (1H, s), 8.68 (2H, s); マススペクトル (ESI): 378 (M+H).

#### 実施例 58

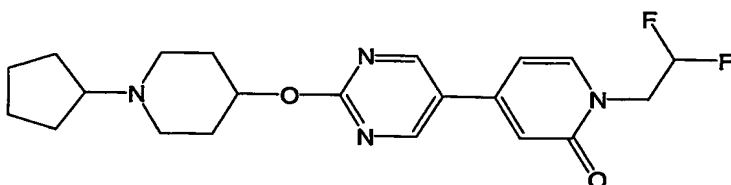


#### 25 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(2-カルバモイルピリジン-5-イル)ピリミジンの製造

実施例 48-1) で得られた 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリミジンと 4-ブロモ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例 48-2)、3) と同様な方法により表題化合物を得た。

- 5  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.34-1.73 (12 H, m), 1.84-2.00 (4H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.33-2.41 (2H, m), 2.52-2.58 (1H, m), 2.85-2.88 (2H, m), 5.08-5.13 (1H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 6.40 (1H, dd,  $J=2.1, 7.3$  Hz), 6.73  
10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.70 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 383 (M+H).

#### 実施例 59



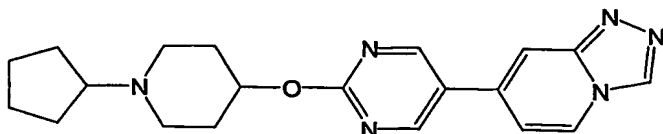
- 15 2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル}ピリミジンの製造

実施例 48-1) で得られた 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリミジンと 4-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例 48-2)、3) と同様な方法により表題化合物を得た。

- $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.36-1.69 (6H, m), 1.83-2.00 (4H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 2.87-2.88 (2H, m), 4.28 (2H, dt,  $J=4.4, 13.4$  Hz), 5.07-5.14 (1H, m), 6.15 (1H, tt,  $J=4.4, 56.0$  Hz)

z), 6.40 (1H, dd,  $J=1.9, 7.2$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.71 (2H, s); マススペクトル (ESI): 374 (M+H).

## 5 実施例 60

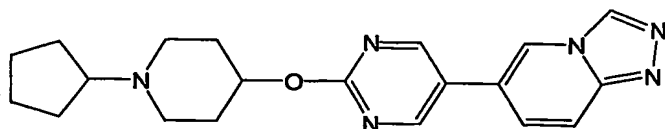


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1,2,4-  
トリアゾロ[4,3,a]ピリジン-7-イル)ピリミジンの製造

実施例 48-1) で得られた 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-  
10 -イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソ  
ボロラン-2-イル)ピリミジンと 7-プロモ-1,2,4-トリアゾロ[4,3,  
a]ピリジンを用いて実施例 48-2), 3) と同様な方法により表題化合物を得  
た。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.32-2.20 (12  
15 H, m), 2.30-2.65 (3H, m), 2.82-2.98 (2H, m),  
5.05-5.20 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 7.  
94 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 8.80 (2H,  
s), 8.87 (1H, s); マススペクトル (ESI): 365 (M+H).

## 20 実施例 61



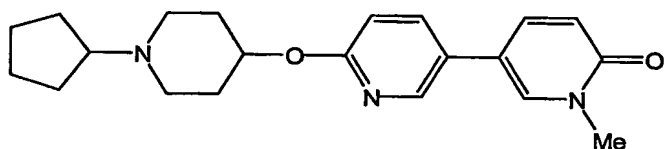
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1,2,4-  
トリアゾロ[4,3,a]ピリジン-6-イル)ピリミジンの製造

実施例 48-1) で得られた 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-  
25 -イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソ

ボロラン-2-イル)ピリミジンと6-ブromo-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.32-2.20 (12 H, m), 2.30-2.65 (3H, m), 2.82-2.98 (2H, m), 5.05-5.20 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.92 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.32 (1H, s), 8.72 (2H, s), 8.94 (1H, s); マススペクトル (ESI) : 365 (M+H).

## 10 実施例 62



2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリジンの製造

1) 2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)ピリジンの製造

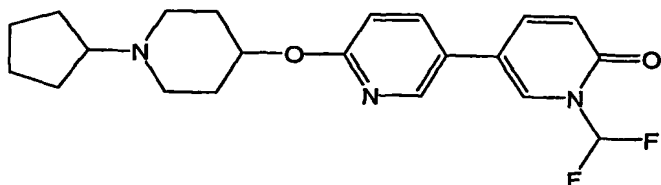
1) 5-ブromo-2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ピリジンとビス(ピナコラト)ジボロンを用いて実施例48-1)と同様な方法により表記化合物を得た。

2) 1)で得られた合成中間体と4-ブromo-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.39-1.72 (6H, m), 1.81-1.89 (4H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 2.82-2.87 (2H, m), 3.62 (3H, s), 5.06-5.08 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J=2.6,

9. 5 Hz), 7. 58 (1H, dd, J=2. 6, 8. 6 Hz), 8. 16 (1H, d, J=2. 5 Hz); マススペクトル (ESI): 354 (M+H).

### 実施例 6 3

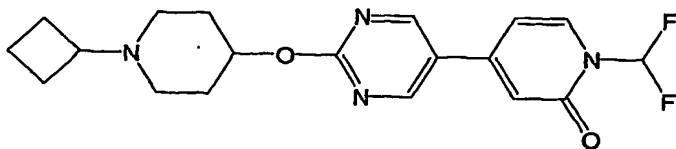


2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリジンの製造

実施例 6 2-1) で得られた合成中間体と 5-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例 4 8-2)、3) と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1. 40-1. 69 (6H, m), 1. 81-1. 89 (4H, m), 2. 06-2. 10 (2H, m), 2. 31-2. 37 (2H, m), 2. 50-2. 56 (1H, m), 2. 84-2. 86 (2H, m), 5. 07-5. 11 (1H, m), 6. 66 (1H, d, J=9. 6 Hz), 6. 78 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 54-7. 63 (3H, m), 7. 74 (1H, t, J=60. 1 Hz), 8. 20 (1H, d, J=2. 6 Hz); マススペクトル (ESI): 390 (M+H).

### 実施例 6 4



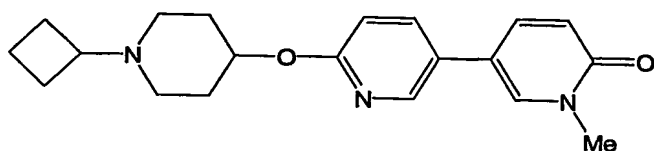
2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル}ピリミジンの製造

実施例 4 8-1) で得られた 2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソポロラン-2-イル)ピリミジンと 4-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-1

H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.62-1.75 (2H, m), 1.88-2.20 (10H, m), 2.67-2.79 (3H, m),  
 5 5.12-5.15 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=7.6Hz), 6.73 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=7.6Hz), 7.72 (1H, t, J=60.3Hz), 8.73 (2H, s) ; マススペクトル (ESI) : 377 (M+H) .

#### 10 実施例65

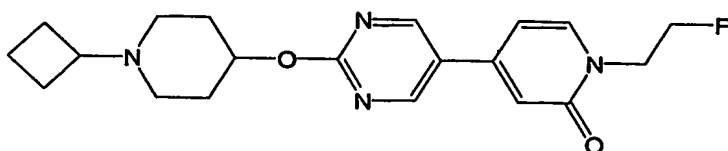


2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリジンの製造

実施例62-1)で得られた合成中間体と5-ブロモ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.64-1.93 (6H, m), 2.01-2.15 (6H, m), 2.65-2.74 (3H, m), 3.61 (3H, s), 5.06-5.09 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=9.5Hz), 6.76 (1H, d, J=8.6Hz), 7.40 (1H, d, J=2.6Hz), 7.52 (1H, dd, J=2.6, 9.5Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.16 (1H, d, J=2.6Hz) ; マススペクトル (ESI) : 340 (M+H) .

#### 25 実施例66



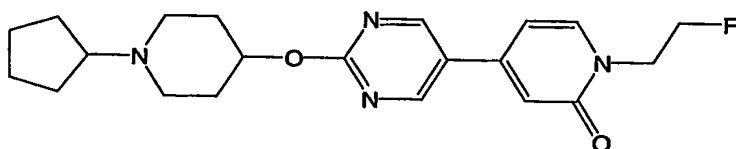
2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フル  
オロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル}ピリミジンの製造

実施例48-1)で得られた2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-  
5 イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソ  
ボロラン-2-イル)ピリミジンと4-ブロモ-1-(2-フルオロエチル)-  
1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により  
表題化合物を得た。

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.62-1.75 (2H, m), 1.88-2.20 (10H, m), 2.67-2.79 (3H, m),  
10 5.12-5.15 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=7.6Hz), 6.73 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=7.6Hz), 7.72 (1H, t, J=6.0.3Hz), 8.73 (2H, s); マススペクトル (ESI): 377 (M+H).

15

実施例67



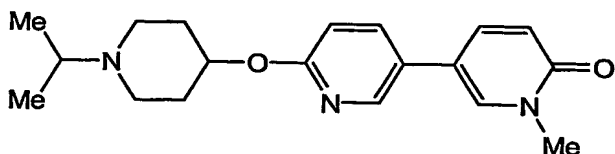
2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-1-(2-フル  
オロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル}ピリミジンの製造

20 実施例48-1)で得られた2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-  
イルオキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソ  
ボロラン-2-イル)ピリミジンと4-ブロモ-1-(2-フルオロエチル)-  
1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により  
表題化合物を得た。

25 <sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.38-1.76 (6H,

m), 1.84–1.99 (4H, m), 2.07–2.13 (2H, m), 2.32–2.39 (2H, m), 2.50–2.56 (1H, m), 2.86–2.89 (2H, m), 4.28 (2H, dt,  $J=4.5, 27.7$  Hz), 4.75 (2H, dt,  $J=4.5, 47.4$  Hz), 5.08–5.11 (1H, m), 6.37 (1H, dd,  $J=2.0, 7.1$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 8.70 (2H, s); マススペクトル (ESI): 387 (M+H).

### 実施例 68



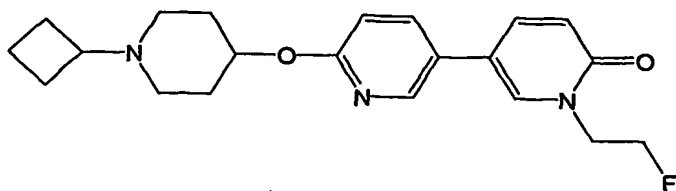
2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリジンの製造

実施例 62-1) で得られた合成中間体と 5-ブロモ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例 48-2)、3) と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.09 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.81–1.88 (2H, m), 2.10–2.18 (2H, m), 2.44–2.50 (2H, m), 2.78–2.87 (3H, m), 3.61 (3H, s), 5.05–5.08 (1H, m), 6.66 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J=0.7, 8.7$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=2.7, 9.4$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=2.6, 8.6$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=2.7$  Hz); マススペクトル (ESI): 328 (M+H).

### 25 実施例 69



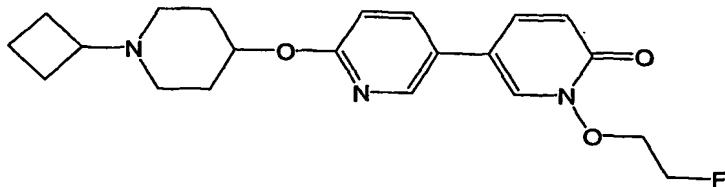


2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フル  
オロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリジンの製造

実施例62-1)で得られた合成中間体と5-ブロモ-1-(2-フルオロエチ  
5 ル)-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法  
により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.55-1.93 (6H, m), 2.00-2.20 (6H, m), 2.55-2.77 (3H, m), 4.  
30 (2H, dt,  $J=4.4, 27.8$  Hz), 4.76 (2H, dt,  $J=$   
10 4.4, 47.3 Hz), 5.06-5.09 (1H, m), 6.69 (1H,  
d,  $J=9.6$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J=0.7, 8.6$  Hz), 7.  
44 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 8.1  
7 (1H, d,  $J=1.9$  Hz); マススペクトル (ESI) : 372 (M+H).

#### 15 実施例70



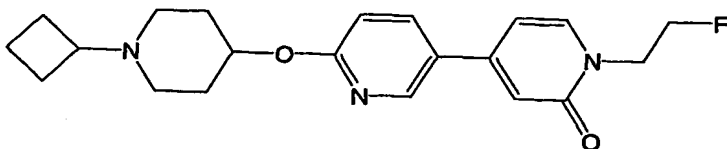
2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フル  
オロエトキシ)-1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリジンの製造

実施例62-1)で得られた合成中間体と5-ブロモ-1-(2-フルオロエト  
20 キシ)-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方  
法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.64-1.92 (6H, m), 2.00-2.15 (6H, m), 2.65-2.74 (3H, m), 4.  
56-4.81 (4H, m), 5.06-5.09 (1H, m), 6.75-6.  
25 78 (2H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=2.6, 9.5$  Hz), 7.5

9 (1H, dd,  $J=2.6, 8.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=2.3$  Hz); マススペクトル (ESI): 388 (M+H).

## 5 実施例 7 1



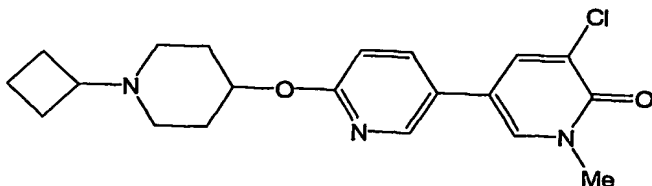
2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フルオロエチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル}ピリジンの製造

10 実施例 6 2-1) で得られた合成中間体と 4-ブロモ-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例 4 8-2)、3) と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.59-1.93 (6H, m), 2.00-2.19 (6H, m), 2.64-2.77 (3H, m), 4.27 (2H, dt,  $J=4.5, 27.7$  Hz), 4.75 (2H, dt,  $J=4.5, 47.3$  Hz), 5.10-5.13 (1H, m), 6.39 (1H, dd,  $J=2.0, 7.1$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.79 (1H, dd,  $J=0.7, 8.6$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=2.6, 8.6$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J=2.6$  Hz); マススペクトル (ESI): 372 (M+H).

20

## 実施例 7 2



2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{3-クロロ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリジンの製造

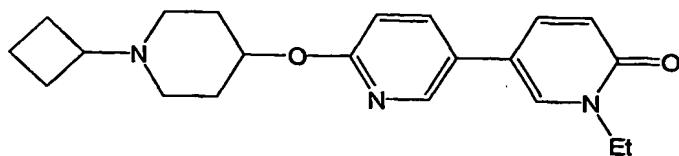
25 実施例 6 2-1) で得られた合成中間体と 3-クロロ-5-ヨード-1-メチル

ー1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.62-1.92 (6H, m), 2.01-2.15 (6H, m), 2.65-2.74 (3H, m), 3.68 (3H, s), 5.06-5.09 (1H, m), 6.76 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=2.6, 8.6\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ) ; マススペクトル (ESI) : 374 ( $\text{M}+\text{H}$ ) .

10

### 実施例73

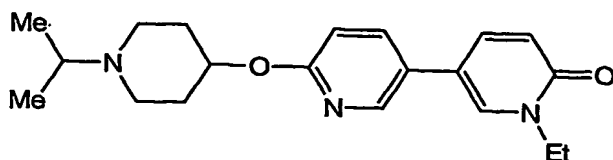


2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリジンの製造

15 実施例62-1)で得られた合成中間体と5-プロモ-1-エチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.49 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.73-2.02 (6H, m), 2.09-2.28 (6H, m), 2.73-2.86 (3H, m), 4.14 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.15-5.18 (1H, m), 6.75 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=2.6, 9.3\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=2.6, 8.6\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ) ; マススペクトル (ESI) : 354 ( $\text{M}+\text{H}$ ) .

### 実施例74



2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリジンの製造

実施例62-1)で得られた合成中間体と5-ブロモ-1-エチル-1H-ピリジン-2-オンを用いて実施例48-2)、3)と同様な方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.07 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.79-1.88 (2H, m), 2.06-2.11 (2H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 2.75-2.85 (3H, m), 4.05 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.04-5.07 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=0.7, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=2.6, 9.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=2.6, 8.6\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=0.7, 2.6\text{ Hz}$ ) ; マススペクトル (ESI) : 342 (M+H).

## 産業上の利用可能性

前記式(I)で表される本発明に係るヘテロアリールオキシ含窒素飽和ヘテロ環誘導体又はその薬学的に許容される塩は、強力なヒスタミン受容体H3アゴニスト又はインバースアゴニスト活性を有しており、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・慢性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、

記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の治療及び／又は予防に有用である。

5

10

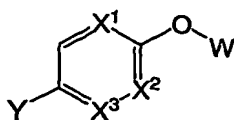
15

20

25

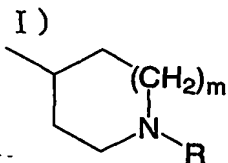
# 請求の範囲

## 1. 式 (I)



(I)

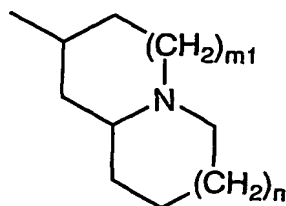
- 5 [式中、 $X^1$ 、 $X^2$  又は  $X^3$  は、それぞれ独立してN又はCHを示し（ただし、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  のすべてが同時にCHとなることはない）、Wは下記式 (I)



(II)

(ここにおいて、mは0乃至3の整数を示し、Rは、シアノ基、ヒドロキシ基、

- 10 低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルボニル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基（ただし、メチル基は除く）、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、アラルキル基又は炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する）で表される基を示すか、或いは、式 (III)

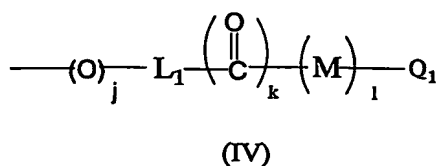


(III)

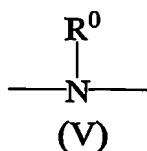
20

(ここにおいて、 $m^1$  は0乃至3の整数を示し、nは0乃至2の整数を示す) で

表される基を示し、Yは、式 (IV)

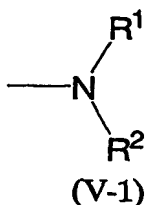


(ここにおいて、j、k又はlは、それぞれ独立して、0又は1を示し、L<sub>1</sub>は炭素数1乃至4の低級アルキレン基又は単結合を示し、Mは酸素原子又は式(V)



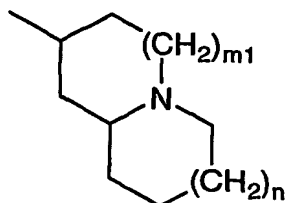
5

(ここにおいて、R<sup>0</sup>は、炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す)で表される基を示し、Q<sub>1</sub>は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、  
 10 低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アル  
 15 カノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)及びアルキルスルフォニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)からなる群より選  
 20 択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、炭素数3乃至8のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する)、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基で表される基を示すか、或いは式(V-1)



(ここにおいて、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示すか、又は  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する)、5員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す)) で表される基を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

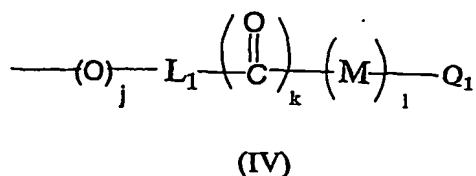
2. 式 (I I) 中の R が、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基及びジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、炭素数3乃至9のシクロアルキル基又は炭素数3乃至8のヘテロ環 (該ヘテロ環内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する) であるか、或いは式 (I I I)



15 (III)

[式中、 $m_1$  は0乃至3の整数を示し、 $n$ は0乃至2の整数を示す] で表される基である請求項1記載の化合物。

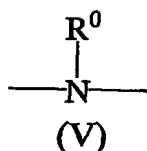
3. 式 (I V)



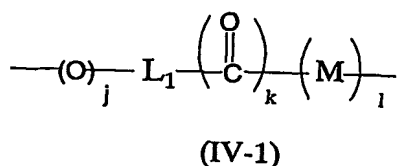
20 [式中、 $j$ 、 $k$ 又は1は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 $\text{L}_1$  は炭素数



1 乃至 4 の低級アルキレン基又は単結合を示し、Mは酸素原子又は式 (V)



- (ここにおいて、R<sup>0</sup> は、炭素数 1 乃至 4 の低級アルキル基を示す) で表される基を示し、Q<sub>1</sub> は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基 (該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい) 及びアルキルスルフォニルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい) からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基、フェニル基、5 乃至 6 員のヘテロアリール基、炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環基 (該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を 1 又は 2 有する)、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基を示す] で表される基中の式 (IV-1)

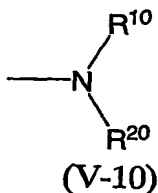


- [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される基が、C<sub>1-4</sub> 低級アルキレン基、カルボニル基、-C(O)-O-、-C<sub>1-4</sub> 低級アルキレン-C(O)-、-C<sub>1-4</sub> 低級アルキレン-C(O)-O-、-C<sub>1-4</sub> 低級アルキレン-C(O)-N(R<sup>0</sup>)-、-C(O)-N(R<sup>0</sup>)-、-O-C<sub>1-4</sub> 低級アルキレン-又

は単結合である請求項 1 又は 2 記載の化合物。

4.  $Q_1$  が、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される置換基を 1 乃至 2 有していてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基、フェニル基又はナフチル基であるか、或いは酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員のヘテロアリール基、窒素原子又は酸素原子を環内に 1 乃至 3 有する炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環基、又は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を各環内に 1 乃至 3 有していてもよい 1 乃至 3 環性の縮環ヘテロアリール基である請求項 3 記載の化合物。

5. 式 (V-1) で表される  $Q_1$  が式 (V-10)



- [式中、 $R^{10}$  及び  $R^{20}$  が、互いに隣接する窒素原子と一緒に形成する 3 乃至 9 員のラクタム環、炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環 ( $R^{10}$  及び  $R^{20}$  が、互いに隣接する窒素原子のほかに、該ヘテロ環基の構成原子として、環内に窒素原子又は酸素原子を 1 又は 2 有していてもよい)、窒素原子を環内に 1 乃至 4 有する 5

員のヘテロアリール基、又は窒素原子又は酸素原子を各環内に1乃至3有する双環性の縮環ヘテロアリール基を示す。]である請求項3記載の化合物。

6. 式(I)中の-Yが、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)及びアルキルスルフォニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)からなる群より選択される基で置換されていてもよい、フェニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、又はピリミジニル基である請求項1記載の化合物。

7. 式(I)中の-Yが、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)及びアルキルスルフォニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)からなる群より選択される置換基を環内に1若しくは2有していてもよい、フェニル基若しくはピリジル基を少なくとも環内に1有する2又は3

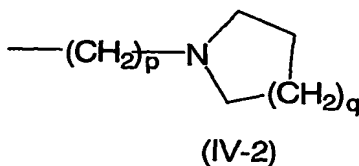
環性の縮合環である請求項 1 記載の化合物。

8. 式 (I) 中の-Yが、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される置換基を環内に 1 乃至 2 有していてもよい、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基又はピラジニル基である請求項 1 記載の化合物。

9. 式 (I) 中の-Yが、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される置換基を環内に 1 乃至 2 有していてもよい、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロ

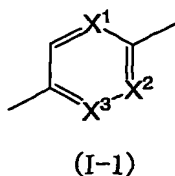
ピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、モルホリニル基又はホモモルホリニル基である請求1記載の化合物。

10. 式(I)中のYが、下記式(IV-2)



5 [式中、pは1乃至3の整数を示し、qは、1乃至4の整数を示す]である請求項1記載の化合物。

11. 式(I)中の式(I-1)



10 [式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>又はX<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、N又はCHを示し(ただし、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>のすべてが同時にCHとなることはない)]で表される基のX<sup>1</sup>又はX<sup>2</sup>の少なくとも1方が窒素原子であるか、又はX<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>が共に窒素原子である請求項1乃至10記載の化合物。

12. 式(I)で表される化合物が、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-イソプロ  
15 ピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、  
2-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)-5-(4-カルバモ  
イルフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオ  
キシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピ  
ペリジン-4-イルオキシ)-5-{(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾ  
20 ール-5-イル)フェニル}ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジ  
ン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリジン、2-(1-シクロ  
ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、  
2-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(4-シアノフ  
ェニル)ピリミジン、2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イルオキシ)  
25 -5-(4-シアノフェニル)ピリミジン、2-(1-エチルピペリジン-4-

- イルオキシ) - 5 - (4-シアノフェニル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {4 - (ピロリジン-1-イルカルボニル) フェニル} ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル} ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {4 - (モルホリン-4-イルカルボニル) フェニル} ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {4 - (フェノキシ) フェニル} ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {3-キノリニル} ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (5-インドリル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (1H-ピリジン-2-オン-1-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (ピペリジン-2-オン-1-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (8-キノリニル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (4-フェニル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (2-メトキシピリジン-5-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (4-クロロフェニル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (4-トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (ピリジン-3-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (4-メトキシフェニル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (ジベンゾフラン-4-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (2-シクロペンチルオキシピリジン-5-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (1-シクロペンチル-1H-ピリジン-2-オン-3-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {2 -

- (ピロリジン-1-イルカルボニル) ピリジン-5-イル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-シアノ-5-テニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(4-(モルホリン-3-オン-4-イル) フェニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(2-オキサゾリジノン-3-イル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-メチルピリジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-フルオロピリジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(1H-ピリジン-2-オン-1-イル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(メチルスルフォニル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-アセチルフェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-{4-(2-ヒドロキシ-2-プロピル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-エチルピリジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(4-シアノフェニル) ピラジン、5-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 2-(4-シアノフェニル) ピリジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(4-シアノフェニル) ピリダジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(ピペリジン-1-イルカルボニル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(ピペリジン-1-イルメチル) フェニル} ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(4-フェニルピペラジン-1-イルメチル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(2-シアノピリミジン-5-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5-(1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2-(1-シクロペン

- チルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (1-メチル-1H-ピリジン-2-  
 オン-4-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イル  
 オキシ) - 5 - (2-ジフルオロメトキシピリジン-4-イル) ピリミジン、2  
 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (1-ジフルオロ  
 5 メチル-1H-ピリジン-2-オン-4-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロ  
 ペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {4 - (N-メチル-N-メトキ  
 シカルボニルアミノ) フェニル} ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリ  
 ジン-4-イルオキシ) - 5 - (1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-4-  
 イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) -  
 10 5 - (1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリミジン、2 - (1-  
 シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (1-エチル-1H-ピ  
 リジン-2-オン-5-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジ  
 ン-4-イルオキシ) - 5 - (2-メチルイミダゾ[1, 2, a]ピリジン-6-  
 イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) -  
 15 5 - (2-カルバモイルピリジン-5-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペ  
 ンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {1 - (2, 2-ジフルオロエチル)  
 - 1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリミジン、2 - (1-シクロペンチ  
 ルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {(1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3, a]  
 ピリジン-7-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-  
 20 イルオキシ) - 5 - (1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3, a]ピリジン-6-イル)  
 ピリミジン、2 - (1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (1-  
 メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2 - (1-シクロ  
 ペンチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - (1-ジフルオロメチル-1H-  
 ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2 - (1-シクロブチルピペリジン  
 25 - 4-イルオキシ) - 5 - (1-ジフルオロメチル-1H-ピリジン-2-オン  
 - 4-イル) ピリミジン、2 - (1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)  
 - 5 - (1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル) ピリジン、2 - (1-  
 シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ) - 5 - {1 - (2-フルオロエチ  
 ル) - 1H-ピリジン-2-オン-4-イル} ピリミジン、2 - (1-シクロペ



ンチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フルオロエチル)-1  
H-ピリジン-2-オン-4-イル}ピリミジン、2-(1-イソプロピルピペ  
リジン-4-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-ピリジン-2-オン-5  
-イル)ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5  
5 -{1-(2-フルオロエチル)-1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリ  
ジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2  
-フルオロエトキシ-1H-ピリジン-2-オン-5-イル}ピリジン、2-(1  
-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-5-{1-(2-フルオロエチ  
ル)-1H-ピリジン-2-オン-4-イル}ピリジン、2-(1-シクロブチ  
10 ルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(3-クロロ-1-メチル-1H-ピリ  
ジン-2-オン-5-イル)ピリジン、2-(1-シクロブチルピペリジン-4  
-イルオキシ)-5-(1-エチル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピ  
リジン、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)-5-(1-エ  
チル-1H-ピリジン-2-オン-5-イル)ピリジンである請求項1乃至11  
15 に記載の化合物。

13. 請求項1乃至12のいずれかに記載の化合物を有効成分とするヒスタミン  
レセプターH3アンタゴニスト又はインバースアゴニスト。

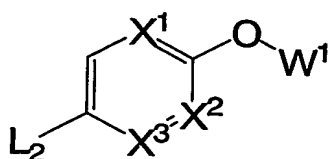
14. 請求項1乃至12のいずれかに記載の化合物を有効成分とするヒスタミン  
レセプターH3アンタゴニスト。

20 15. 請求項1乃至12のいずれかに記載の化合物を有効成分とするヒスタミン  
レセプターH3インバースアゴニスト。

16. 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物を有効成分とする、肥満症、糖  
尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心  
症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠  
25 障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠  
症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リ  
ズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、  
特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患、例え  
ば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・

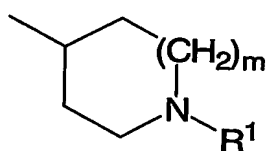
多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤。

17. 一般式 (V I)



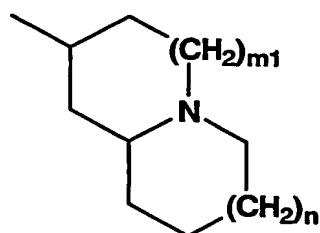
5 (VI)

[式中、 $X^1$ 、 $X^2$  又は  $X^3$  は、それぞれ独立してN又はCHを示し (ただし、 $X^1$ 、 $X^2$  及び  $X^3$  のすべてが同時にCHとなることはない)、 $W^1$  は下記式 (I I - 1)



(II-1)

- 10 (ここにおいて、 $m$ は0乃至3の整数を示し、 $R^1$  は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基 (該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルボニル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基 (ただし、メチル基は除く)、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、アラルキル基又は炭素数3乃至8のヘテロ環基 (該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する) で表される基、又はRの有する置換基に適宜保護基を導入した基を示す)
- 15 20 で表される基を意味するか、或いは  
式 (I I I)

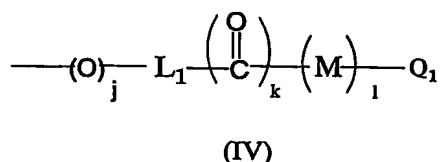


(III)

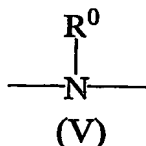
(ここにおいて、 $m_1$  は0乃至3の整数を示し、 $n$ は0乃至2の整数を示す) で表される基を示し、 $L_3$  は脱離基を示す] で表される化合物と一般式 (XI)



- 5 [式中、Met は一般的な有機金属原子を示し、 $Y^{1p}$  は、式 (IV)

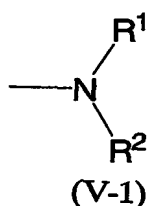


(ここにおいて、 $j$ 、 $k$ 又は1は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 $L_1$  は炭素数1乃至4の低級アルキレン基又は単結合を示し、 $M$ は酸素原子又は式 (V)

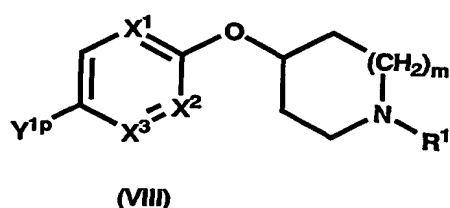


- 10 (ここにおいて、 $R^0$  は、炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す) で表される基を示し、 $Q_1$  は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基 (該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基 (該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基 (該基中の窒素原子は、
- 15
- 20

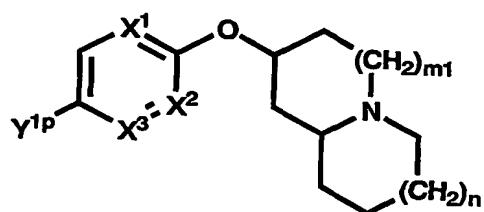
- 低級アルキル基で置換されていてもよい)及びアルキルスルフォニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい) からの群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、
- 5 炭素数3乃至8のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する)、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基、又は $Q_1$ の有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した $Q_1$ に相応する基を示すか、或いは式(V-1)



- 10 (ここにおいて、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なって、低級アルキル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示すか、或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する)、5員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す)で表される
- 15 基を示すか、又は-Yの有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した-Yに相応する基を示す。]で表される化合物とを触媒存在下、反応させ、一般式(V I I I)

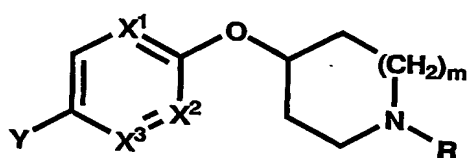


- [式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R^1$ 及び $Y^{1p}$ は前記の意味を有する]で表される化合物、あるいは、一般式(I X)
- 20



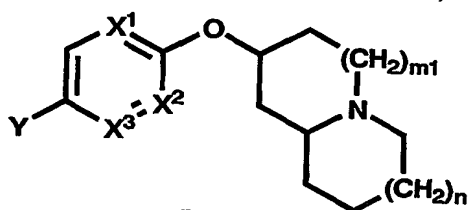
(IX)

〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$ 及び $Y^{1p}$ は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式 (I-2)



(I-2)

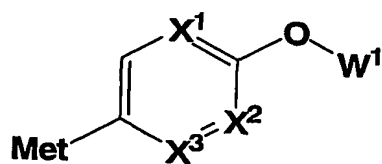
- 5 〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物、或いは、一般式 (I-3)



(I-3)

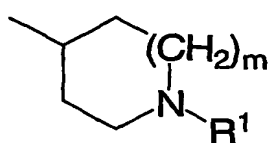
〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩の製造法。

- 10 18. 一般式 (X)



(X)

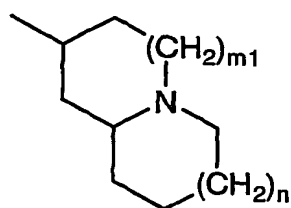
〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 又は $X^3$ は、それぞれ独立して、 $N$ 又は $CH$ を示し(ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ のすべてが同時に $CH$ となることはない)、 $W^1$ は、下記式 (II-1)



(II-1)

- (ここにおいて、 $m$ は0乃至3の整数を示し、 $R^1$ は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルボニル基及びトリフルオロメチル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基（ただし、メチル基は除く）、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、アラルキル基又は炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する））で表される基、又は $R$ の有する置換基に適宜保護基を導入した基を意味するか、或いは

式 (III)

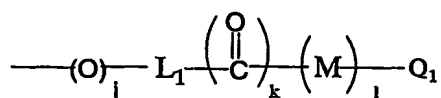


(III)

- (ここにおいて、 $m^1$ は0乃至3の整数を示し、 $n$ は0乃至2の整数を示す) で表される基を示し、 $Me t$ は一般的な有機金属原子を示す] で表される化合物と一般式 (XI)

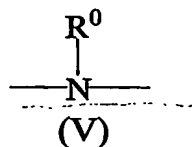


- [式中、 $L_2$ は、脱離基を示し、 $Y^{1p}$ は式 (IV)



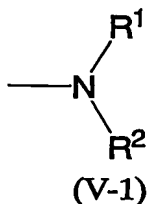
(IV)

(ここにおいて、 $j$ 、 $k$ 又は $l$ は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 $L_1$ は炭素数1乃至4の低級アルキレン基又は単結合を示し、 $M$ は酸素原子又は式(V)

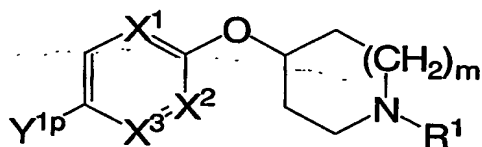


(V)

- 5 (ここにおいて、 $R^0$ は、炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す)で表される基を示し、 $Q_1$ は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)及びアルキルスルフォニルアミノ基(該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい)からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数3乃至9のシクロアルキル基、フェニル基、5乃至6員のヘテロアリール基、炭素数3乃至8のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する)、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基、又は $Q_1$ の有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した $Q_1$ に相応する基を示すか、或いは式(V-1)

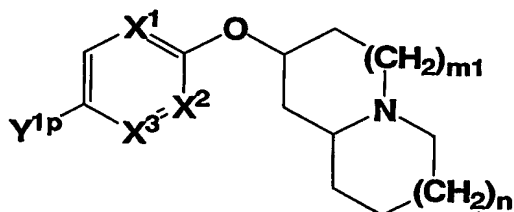


- (ここにおいて、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基を示すか、或いは、 $R^1$  及び  $R^2$  は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3乃至9員のラクタム環、炭素数3乃至8のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を1又は2有する）、5員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す）で表される基を示すか、又は-Yの有する置換基に必要な応じて、保護基を導入した-Yに相応する基を示す。）で表される化合物とを触媒存在下、反応させ、一般式 (X I I)

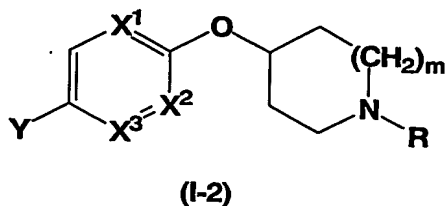


10

[式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R^1$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する] で表される化合物、或いは、一般式 (X I I I)



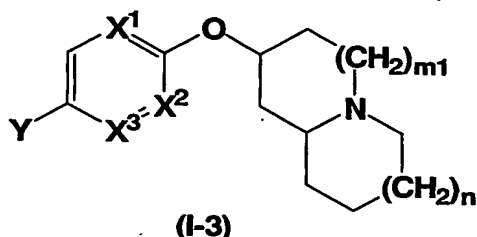
- [式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m_1$ 、 $n$  及び  $Y^{1p}$  は前記の意味を有する] で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式 (I-2)



15

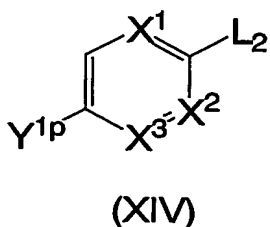


〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m$ 、 $R$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物、或いは、一般式 (I-3)

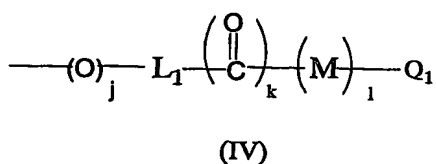


〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $m1$ 、 $n$ 及び $Y$ は前記の意味を有する〕で表される化合物又はその塩の製造法。

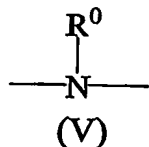
19. 一般式 (XIV)



〔式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 又は $X^3$ は、それぞれ独立してN又はCHを示し（ただし、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ のすべてが同時にCHとなることはない）、 $Y^{1p}$ は、式 (I V)

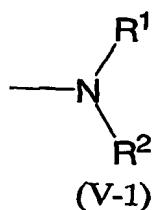


（ここにおいて、 $j$ 、 $k$ 又は $l$ は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 $L_1$ は炭素数1乃至4の低級アルキレン基又は単結合を示し、 $M$ は酸素原子又は式 (V)



15 （ここにおいて、 $R^0$ は、炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す）で表される基を示し、 $Q_1$ は、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルキルスルフォニル基、シクロ低級アルキルスルフォニル基、ハロゲン原

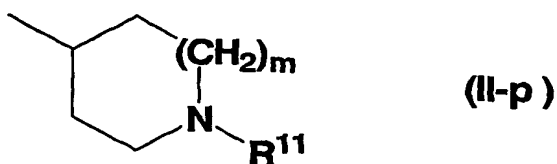
- 子、モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）及びアルキルスルフォニルアミノ基（該基中の窒素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい）からなる群より選択される基で置換されていてもよい、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、炭素数 3 乃至 9 のシクロアルキル基、フェニル基、5 乃至 6 員のヘテロアリール基、炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を 1 又は 2 有する）、ナフチル基又は縮環ヘテロアリール基、又は  $Q_1$  の有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した  $Q_1$  に相応する基を示すか、或いは式 (V-1)



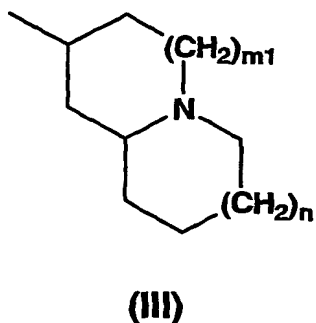
- （ここにおいて、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基又は炭素数 1 乃至 6 の低級アルキルカルバモイル基を示すか、又は  $R^1$  及び  $R^2$  は、隣接する窒素原子と一緒に形成する、3 乃至 9 員のラクタム環、炭素数 3 乃至 8 のヘテロ環基（該ヘテロ環基内に、窒素原子若しくは酸素原子を 1 又は 2 有する）、5 員のヘテロアリール基又は縮環ヘテロアリール基を示す）で表される基を示すか、又は  $-Y$  の有する置換基に必要に応じて、保護基を導入した  $-Y$  に相応する基を示し、 $L_2$  は脱離基を示す。］で表される化合物と、一般式 (XV)



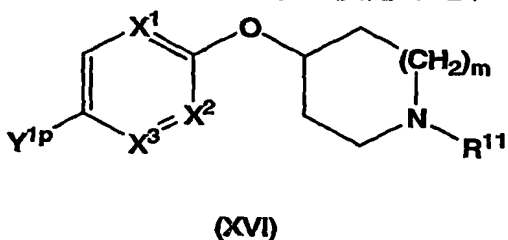
〔式中、 $W^1$  は下記式 (I I-p)



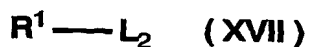
(ここにおいて、 $R^{11}$  は、 $R^1$  又はアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す) で表される基を示すか、或いは、式 (III)



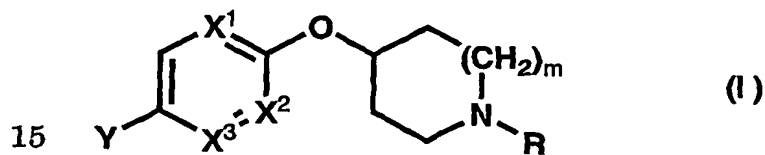
- 5 (ここにおいて、各記号は前記と同意義を示す) で表される基を示す] で表される化合物又はその塩と反応させ、一般式 (XVI)



- [式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $Y^{1p}$ 、 $m$ 及び $R^{11}$  は前記の意味を有する] で表される化合物とし、当該化合物と $R^{11}$  がアミノ基の保護基を有する場合には、当該アミノ保護基を除去した後、 $R^1$  に相応する前駆体アルデヒド、ケトン若しくは一般式 (XVII)



[式中、各記号は、前記と同意義を示す] で表される化合物とを反応させ、必要に応じて保護基を除去することにより、本発明に係る化合物 (I)



化合物 (I) [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物の製造法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009272

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 403/12, 405/14, 409/14, 413/14, 487/04, A61K31/506, 31/4545, 31/501, A61P1/16, 3/00, 3/04, 3/06, 3/10, 7/00, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 21/00, 25/00, 25/08, 25/16,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/00-401/14, 403/00-403/14, 405/00-405/14, 409/00-409/14, 413/00-413/14, 487/00-487/04, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
Caplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/024929 A1 (NOVO NORDISK A/S), 27 March, 2003 (27.03.03), & US 2003/0186963 A1 & EP 1430027 A2 & EP 1434765 A1 & AU 2002328797 A1	1-19
A	WO 02/06223 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 24 January, 2002 (24.01.02), & JP 2004-509076 A & AU 200173384 A & EP 1301480 A1 & BR 200108088 A & MX 2002012851 A1	1-19
A	JP 2002-523413 A (Ortho-Mcneil Pharmaceutical Inc.), 30 July, 2002 (30.07.02), & WO 00/10997 A1 & AU 9955747 A & EP 11079665 A1 & US 6562847 B1 & US 2002/0207858 A1	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 October, 2004 (21.10.04)

Date of mailing of the international search report  
09 November, 2004 (09.11.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009272

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 01/60806 A2 (NEUROGEN CORP.),  23 August, 2001 (23.08.01),  &amp; AU 200138494 A &amp; NO 200203869 A  &amp; EP 1255740 A2 &amp; US 2003/0018035 A1  &amp; CZ 200202739 A3 &amp; SK 200201154 A3  &amp; CN 1400970 A &amp; KR 2003031886 A  &amp; ZA 200206103 A &amp; JP 2004-500383 A  &amp; HU 200301573 A2 &amp; MX 2002007868 A1  &amp; BR 20008363 A</p>	1-19
A	<p>WO 01/77101 A1 (ASTRAZENECA AB),  18 October, 2001 (18.10.01),  &amp; AU 200146997 A &amp; US 2002/0077337 A1  &amp; EP 1274701 A1 &amp; NO 200204774 A  &amp; BR 200109922 A &amp; US 6525070 B2  &amp; KR 2003005264 A &amp; CN 1433411 A  &amp; JP 2003-530393 A &amp; US 2004/0006080 A1  &amp; US 2004/0014783 A1 &amp; MX 2002009885 A1  &amp; ZA 200207700 A</p>	1-19

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/009272

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**(International Patent Classification (IPC))**

Int.Cl<sup>7</sup> 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 25/36, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 403/12, 405/14, 409/14, 413/14, 487/04, A61K31/506, 31/4545, 31/501, A61P1/16, 3/00, 3/04, 3/06, 3/10, 7/00, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 21/00, 25/00, 25/08, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 25/36, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/00-401/14, 403/00-403/14, 405/00-405/14, 409/00-409/14, 413/00-413/14, 487/00-487/04, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/024929 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.03.27, & US 2003/0186963 A1 & EP 1430027 A2 & EP 1434765 A1 & AU 2002328797 A1	1-19
A	WO 02/06223 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 2002.01.24, & JP 2004-509076 A & AU 200173384 A & EP 1301480 A1 & BR 200108088 A & MX 2002012851 A1	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.10.2004

国際調査報告の発送日

09.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4 C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-523413 A(オーソマクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド) 2002.07.30, & WO 00/10997 A1 & AU 9955747 A & EP 11079665 A1 & US 6562847 B1 & US 2002/0207858 A1	1-19
A	WO 01/60806 A2(NEUROGEN CORPORATION) 2001.08.23, & AU 200138494 A & NO 200203869 A & EP 1255740 A2 & US 2003/0018035 A1 & CZ 200202739 A3 & SK 200201154 A3 & CN 1400970 A & KR 2003031886 A & ZA 200206103 A & JP 2004-500383 A & HU 200301573 A2 & MX 2002007868 A1 & BR 20008363 A	1-19
A	WO 01/77101 A1(ASTRAZENECA AB) 2001.10.18, & AU 200146997 A & US 2002/0077337 A1 & EP 1274701 A1 & NO 200204774 A & BR 200109922 A & US 6525070 B2 & KR 2003005264 A & CN 1433411 A & JP 2003-530393 A & US 2004/0006080 A1 & US 2004/0014783 A1 & MX 2002009885 A1 & ZA 200207700 A	1-19